

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. September 2005 (15.09.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/085221 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 295/088**,
C07C 235/80, 211/46, C07D 211/48, 211/58, 209/40,
263/56, 211/52, A61K 31/4465, 31/16, 31/4468, 31/404,
31/4184

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/002132

(22) Internationales Anmeldedatum:
1. März 2005 (01.03.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 010 893.5 6. März 2004 (06.03.2004) DE

(71) Anmelder (*nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK*): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

(71) Anmelder (*nur für AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR*): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **ROTH, Gerald-Juer-gen** [DE/DE]; Akazienweg 47, 88400 Biberach (DE). **LUSTENBERGER, Philipp** [CH/DE]; Maelzerstrasse 8, 88447 Warthausen (DE). **SCHINDLER, Marcus** [DE/DE]; Bonifaz-Locher- Weg 6, 88400 Biberach (DE). **THOMAS, Leo** [DE/DE]; Georg-Schinbain-Str. 221, 88400 Biberach (DE). **STENKAMP, Dirk** [DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach (DE). **MUELLER, Stephan Georg** [DE/DE]; Maelzerstrasse 13, 88447 Warthausen (DE). **LEHMANN-LINTZ, Thorsten** [DE/DE]; Ameisenberg 1, 88416 Ochsenhausen (DE). **SANTAGOSTINO, Marco** [IT/IT]; Vicolo San Giacomo #1, I-20013 Magenta (MI) (IT). **LOTZ, Ralf Richard Hermann** [DE/DE]; Schluesslerstr. 28, 88433 Schemmerhofen (DE).

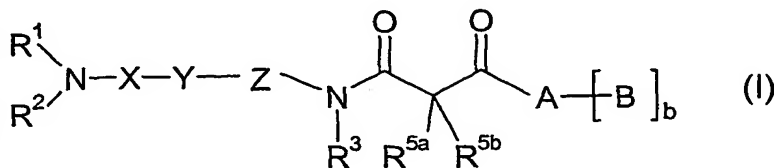
(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BETA-KETOAMIDE COMPOUNDS HAVING AN MCH-ANTAGONISTIC EFFECT AND MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: BETA-KETOAMID-VERBINDUNGEN MIT MCH-ANTAGONISTISCHER WIRKUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL



receptor antagonistic activity, the inventive medicaments are suitable for treating metabolic disorders and/or eating disorders, especially adipositas, bulimia, anorexia, hyperphagia and diabetes.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft β -Ketoamid-Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in der die Gruppen und Reste A, B, b, X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} und R^{5b} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen. Ferner betrifft die Erfindung Arzneimittel enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Amid. Auf Grund der MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas, Bulimie, Anorexie, Hyperphagia und Diabetes.

WO 2005/085221 A1



(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

BETA-KETOAMID-VERBINDUNGEN MIT MCH-ANTAGONISTISCHER WIRKUNG UND DIESE
VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue β -Ketoamid-Verbindungen, deren
5 physiologisch verträglichen Salze und deren Verwendung als MCH-Antagonisten sowie
deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder
Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden
oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist. Ein weiterer
Gegenstand dieser Erfindung betrifft die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung
10 zur Beeinflussung des Essverhaltens sowie zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder
zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers. Ferner sind
Zusammensetzungen und Arzneimittel, jeweils enthaltend eine erfindungsgemäße
Verbindung, sowie Verfahren zu deren Herstellung Gegenstand dieser Erfindung. Weitere
Gegenstände dieser Erfindung betreffen Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen
15 Verbindungen.

Hintergrund der Erfindung

Die Aufnahme von Nahrung und deren Umsetzung im Körper spielt für alle Lebewesen eine
existentielle Rolle im Leben. Daher führen Abweichungen bei der Aufnahme und Umsetzung
20 der Nahrung in der Regel zu Störungen und auch Krankheiten. Die Veränderung der
menschlichen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, insbesondere in Industrieländern, hat
in den letzten Jahrzehnten die Entstehung krankhaften Übergewichtes („Fettsucht“,
Adipositas oder auch Obesitas genannt) begünstigt. Adipositas führt bei den Betroffenen
unmittelbar zu einer Einschränkung der Mobilität und einer Verminderung der Lebensqualität.
25 Erschwerend kommt hinzu, dass Adipositas oft weitere Krankheiten zur Folge hat, wie
beispielsweise Diabetes, Dyslipidaemie, Bluthochdruck, Arteriosklerose und koronare
Herzerkrankungen. Darüber hinaus führt alleine das hohe Körpergewicht zu einer verstärkten
Belastung des Stütz- und Bewegungsapparates, was zu chronischen Beschwerden und
Krankheiten, wie Arthritis oder Osteoarthritis, führen kann. Somit stellt Adipositas ein
30 schwerwiegendes gesundheitliches Problem für die Gesellschaft dar.

Der Begriff Adipositas bezeichnet einen Überschuss an Fettgewebe im Körper. In diesem
Zusammenhang ist Adipositas grundsätzlich als jeglicher erhöhter Grad an Körperfettgehalt
zu sehen, der zu einem gesundheitlichen Risiko führt. Es existiert keine scharfe Abtrennung
35 zwischen Normalgewichtigen und an Adipositas leidenden Individuen, jedoch steigt das mit
Adipositas einhergehende gesundheitliche Risiko wahrscheinlich kontinuierlich mit
zunehmender Fettleibigkeit an. Aus Gründen der Vereinfachung werden im Zusammenhang

mit der vorliegenden Erfindung vorzugsweise die Individuen mit einem Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, oberhalb des Wertes 25, insbesondere oberhalb 30, als an Adipositas leidend betrachtet.

5

Abgesehen von körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung existiert derzeit keine überzeugende Behandlungsmöglichkeit zur effektiven Reduzierung des Körpergewichts. Da Adipositas jedoch einen hohen Risikofaktor bei der Entstehung ernsthafter und sogar lebensbedrohlicher Erkrankungen darstellt, ist es umso wichtiger, pharmazeutische
10 Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Adipositas bereit zu stellen. Ein in neuester Zeit vorgeschlagener Ansatz ist der therapeutische Einsatz von MCH-Antagonisten (u.a. WO 01/21577, WO 01/82925).

15

Melanin-konzentrierendes Hormon (melanin-concentrating hormone, MCH) ist ein zyklisches Neuropeptid bestehend aus 19 Aminosäuren. Es wird in Säugetieren vorwiegend im Hypothalamus synthetisiert und erreicht von dort weitere Gehirnregionen über die Projektionen hypothalamischer Neurone. Seine biologische Aktivität wird im Menschen über zwei unterschiedliche G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) aus der Familie Rhodopsin-verwandter GPCRs vermittelt, die MCH-Rezeptoren 1 und 2 (MCH-1R, MCH-2R).

20

Untersuchungen der Funktion von MCH in Tiermodellen ergeben gute Anhaltspunkte für eine Rolle des Peptides bei der Regulation der Energiebilanz, d.h. Veränderung metabolischer Aktivität und Futteraufnahme [1, 2]. Beispielsweise wird nach intraventrikulärer Applikation von MCH bei Ratten die Futteraufnahme im Vergleich zu Kontrolltieren gesteigert. Daneben
25 reagieren transgene Ratten, die mehr MCH produzieren als Kontrolltiere, nach Gabe einer fettreichen Diät mit einer deutlicheren Gewichtssteigerung als Tiere mit nicht experimentell verändertem MCH-Spiegel. Auch konnte festgestellt werden, dass eine positive Korrelation zwischen Phasen gesteigerten Verlangens nach Futter und der Menge an MCH mRNA im Hypothalamus von Ratten besteht. Von besonderer Aussagekraft bezüglich der Funktion von
30 MCH sind aber Experimente mit MCH „knock out“ Mäusen. Ein Verlust des Neuropeptides führt zu mageren Tieren mit verminderter Fettmasse, die deutlich weniger Nahrung zu sich nehmen als Kontrolltiere.

35

Die anorektischen Effekte von MCH werden in Nagetieren vermutlich über den $G_{\alpha s}$ -gekoppelten MCH-1R vermittelt [3-6], daim Gegensatz zum Primaten, Frettchen und Hund, bei Nagern bisher kein zweiter MCH Rezeptor nachgewiesen werden konnte. Verlust des MCH-1R führt bei „knock out“ Mäusen zu einer geringeren Fettmasse, einem erhöhten

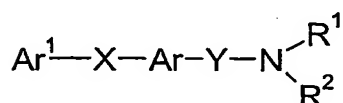
Energieumsatz und bei fettreicher Diät keine Gewichtssteigerung im Vergleich zu Kontrolltieren. Ein weiterer Hinweis für die Bedeutung des MCH- Systems bei der Regulation der Energiebilanz stammt aus Experimenten mit einem Rezeptor-Antagonisten (SNAP-7941) [3]. In Langzeit-Versuchen verlieren die mit diesem Antagonisten behandelten Tiere deutlich an Gewicht.

Neben seiner anorektischen Wirkung werden mit dem MCH-1R-Antagonisten SNAP-7941 noch weitere anxiolytische und antidepressive Effekte in Verhaltensexperimenten mit Ratten erzielt [3]. Damit liegen deutliche Hinweise vor, dass das MCH-MCH-1R-System nicht nur an der Regulation der Energiebilanz sondern auch der Affektivität beteiligt ist.

Literatur:

1. Qu, D., et al., *A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour*. Nature, 1996. **380**(6571): p. 243-7.
2. Shimada, M., et al., *Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean*. Nature, 1998. **396**(6712): p. 670-4.
3. Borowsky, B., et al., *Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist*. Nat Med, 2002. **8**(8): p. 825-30.
4. Chen, Y., et al., *Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity*. Endocrinology, 2002. **143**(7): p. 2469-77.
5. Marsh, D.J., et al., *Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(5): p. 3240-5.
6. Takekawa, S., et al., *T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist*. Eur J Pharmacol, 2002. **438**(3): p. 129-35.

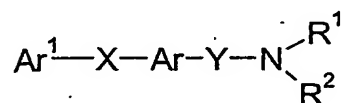
In der Patentliteratur werden bestimmte Amin-Verbindungen als MCH Antagonisten vorgeschlagen. So werden in der WO 01/21577 (Takeda) Verbindungen der Formel



in der Ar¹ eine cyclische Gruppe, X einen Spacer, Y eine Bindung oder einen Spacer, Ar einen aromatischen Ring, der mit einem nicht-aromatischen Ring kondensiert sein kann, R¹ und R² unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R¹ und R² zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen Heteroring bilden können und R² mit Ar auch einen spirocyclischen Ring bilden kann, R zusammen mit dem

angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Adipositas beschrieben.

Ferner werden in der WO 01/82925 (Takeda) ebenfalls Verbindungen der Formel



in der Ar^1 eine cyclische Gruppe, X und Y Spacer-Gruppen, Ar einen gegebenenfalls substituierten kondensierten polycyclischen aromatischen Ring, R^1 und R^2 unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R^1 und R^2 zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen heterocyclischen Ring bilden können und R^2 zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesitas beschrieben.

Aufgabe der Erfindung

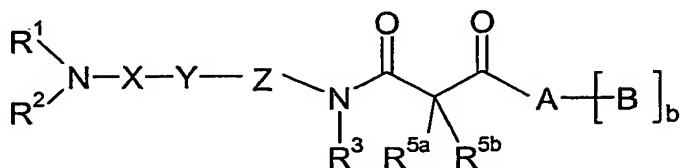
Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue β -Ketoamid-Verbindungen aufzuzeigen, insbesondere solche, die eine Aktivität als MCH-Antagonisten besitzen.

Ebenfalls ist es eine Aufgabe dieser Erfindung, neue β -Ketoamid-Verbindungen bereit zu stellen, die es erlauben, dass Essverhalten von Säugetieren zu beeinflussen und insbesondere bei Säugetieren eine Reduzierung des Körpergewichts zu erreichen und/oder eine Zunahme des Körpergewichts zu verhindern.

Ferner ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Arzneimittel bereit zu stellen, welche zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet sind. Insbesondere liegt dieser Erfindung die Aufgabe zugrunde, Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen, wie Adipositas und/oder Diabetes sowie von mit Adipositas und Diabetes einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, zur Verfügung zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung beziehen sich auf das Aufzeigen von vorteilhaften Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen. Ebenfalls eine Aufgabe dieser Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Amid-Verbindungen bereit zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung ergeben sich für den Fachmann unmittelbar aus den vorhergehenden und nachfolgenden Ausführungen.

Gegenstand der Erfindung

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind β -Ketoamid-Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

R^1, R^2 unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} ein- oder mehrfach substituierte C_{1-8} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe, wobei eine $-\text{CH}_2-$ -Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ oder $-\text{NR}^{13}-$ ersetzt sein kann, oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{20} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenyl- oder Pyridinylrest, oder

R^1 und R^2 bilden eine C_{2-8} -Alkylen-Brücke, in der

- eine oder zwei $-\text{CH}_2-$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-\text{CH}=\text{N}-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ ersetzt sein können und/oder
- eine oder zwei $-\text{CH}_2-$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-(\text{SO}_2)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ oder $-\text{NR}^{13}-$ derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind, und dass eine Gruppe $-\text{CO}-$ nicht unmittelbar mit der Gruppe $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}-$ verbunden ist,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder

- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

R^3 H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkyl,

5

X eine C_{1-8} -Alkylen-Brücke, in der

- eine $-CH_2$ -Gruppe, die nicht mit der Gruppe R^1R^2N - unmittelbar verbunden ist, durch $-CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$ ersetzt sein kann und/oder
- eine oder zwei nicht benachbarte $-CH_2$ -Gruppen, die nicht mit der Gruppe R^1R^2N - unmittelbar verbunden sind, unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ oder $-NR^4-$ derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

10

15

wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, wobei die Brücke X zusätzlich auch mit R^2 unter Einschluss des mit R^2 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

20

wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche C_{1-4} -Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

25

wobei ein nicht mit einem Heteroatom unmittelbar verbundenes C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{4-7} -Cycloalkenyl und C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl- substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

30

Z eine Einfachbindung oder $-CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}-$,

Y eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

35

wobei R^1 mit Y unter Einschluss der Gruppe X und des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten heterocyclischen Gruppe

verbunden sein kann, und/oder

wobei X mit Y unter Ausbildung einer an Y kondensierten carbo- oder heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

5

A eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

B eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

10 b den Wert 0 oder 1,-

Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen.

15

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine Phenyl-Gruppe,
- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit
- 20 zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatomen,
- eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

25

wobei die zuvor angeführten 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einem Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und

30

wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine oder zwei nicht benachbarte -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch eine -CO-, -C(=CH₂)-, -(SO)- oder -(SO₂)-Gruppe ersetzt sein können, und

35

wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, N-(C₁₋₄-alkyl)-imino-, Methylen-, C₁₋₄-Alkyl-methylen- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können,

- 5 R^4 eine der für R^{17} angegebenen Bedeutungen, C_{3-6} -Alkenyl oder C_{3-6} -Alkynyl,
- R^{5a}, R^{5b} unabhängig voneinander H, C_{1-3} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, CF_3 , F oder Cl, wobei R^{5a} und R^{5b} in der Bedeutung Alkyl derart miteinander verbunden sein können, dass zusammen mit dem C-Atom, an das R^{5a} und R^{5b}
- 10 gebunden sind, eine C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe gebildet wird,
- R^{7a}, R^{7c} unabhängig voneinander H, F, Cl, C_{1-4} -Alkyl oder CF_3 ,
- R^{7b}, R^{7d} unabhängig voneinander H, F, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl oder CF_3 ,
- 15
- wobei R^{7a} und R^{7b} in der Bedeutung Alkyl derart miteinander verbunden sein können, dass zusammen mit dem C-Atom, an das R^{7a} und R^{7b} gebunden sind, eine C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe gebildet wird, und/oder
- 20
- wobei R^{7c} und R^{7d} in der Bedeutung Alkyl derart miteinander verbunden sein können, dass zusammen mit dem C-Atom, an das R^{7c} und R^{7d} gebunden sind, eine C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe gebildet wird, oder
- 25
- wobei R^{7b} und R^{7d} in der Bedeutung Alkyl derart miteinander verbunden sein können, dass zusammen mit den beiden C-Atomen, an die R^{7b} und R^{7d} gebunden sind, eine C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe gebildet wird;
- R^{10} Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, (C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl, Amino, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{1-3} -alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkoxy-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkoxy-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkoxy-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{1-3} -alkoxy-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl- oder
- 30
- 35 Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-carbonyl-,

- R¹¹** C₁₋₃-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-O-, Cyano, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO- oder Cy-,
- R¹³** eine der für R¹⁷ angegebenen Bedeutungen,
- R¹⁴** Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-, R¹⁵-CO-O-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO-, R¹⁵-O-C₁₋₃-alkyl, R¹⁵-O-CO-C₁₋₃-alkyl, R¹⁵-O-CO-NH-, R¹⁵-SO₂-NH-, R¹⁵-O-CO-NH-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-SO₂-NH-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-CO-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-CO-O-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁶R¹⁷N-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁸R¹⁹N-CO-C₁₋₃-alkyl- oder Cy-C₁₋₃-alkyl-,
- R¹⁵** H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyridinyl oder Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl-,
- R¹⁶** H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₄₋₇-Cycloalkenyl, C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl-, Amino-C₂₋₆-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₆-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₆-alkyl- oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₆-alkyl-,
- R¹⁷** eine der für R¹⁶ angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridinyl, Dioxolan-2-yl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkylcarbonyl)-N-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl oder N-(C₁₋₄-Alkylsulfonyl)-N-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-,
- R¹⁸, R¹⁹** unabhängig voneinander H oder C₁₋₆-Alkyl,
- R²⁰** Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, R²²-C₁₋₃-alkyl oder eine der für R²² angegebenen Bedeutungen,
- R²¹** C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy-C₂₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₆-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₆-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₆-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl oder C₁₋₄-Alkylsulfonyl,

R²² Phenyl-C₁₋₃-alkoxy, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkoxy-, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Carboxy, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, C₁₋₄-Alkylamino-carbonyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-carbonyl, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-aminocarbonyl, Phenyl-amino-carbonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfinyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino-, Amino-, C₁₋₄-alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-amino-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)-carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)-carbonyl, (1-Piperidinyl)-carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)-carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)-carbonyl, Aminocarbonylamino- oder C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-amino-,

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in X, R¹ bis R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹³ bis R²², jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder

jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyano, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- und Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- aufweisen können und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann, bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, besitzen eine besondere Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors, insbesondere des MCH-1 Rezeptors, und zeigen gute Affinitäten in MCH-Rezeptorbindungsstudien. Darüber hinaus besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine hohe bis sehr hohe Selektivität bezüglich des MCH-Rezeptors. Generell weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale Absorbierbarkeit und intracerebrale Transitivität, insbesondere Hirngängigkeit, auf.

Gegenstand der Erfindung sind auch die jeweiligen Verbindungen in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Diastereomeren, Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren. Ebenfalls mit vom
5 Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind.

Ferner sind die physiologisch verträglichen Salze der vorstehend und nachfolgend
10 beschriebenen erfindungsgemäßen β -Ketoamid-Verbindungen ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung sind Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße β -Ketoamid-Verbindung und/ oder ein
15 erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

Weiterhin sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße β -Ketoamid-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder
20 mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen β -Ketoamid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur
25 Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

Weiterhin ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen β -Ketoamid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers ein Gegenstand dieser
30 Erfindung.

Ebenfalls ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen β -Ketoamid-Verbindung und/oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität, insbesondere
35 mit MCH-1 Rezeptor antagonistischer Aktivität.

Darüber hinaus ist ein Gegenstand dieser Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen β -Ketoamid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen β -Ketoamid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung liegt in der Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen β -Ketoamid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Adipositas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.

Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen β -Ketoamid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuelle Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist, zum Gegenstand.

Weiterhin ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen β -Ketoamid-Verbindung und/oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie und Enuresis, geeignet ist.

Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen β -Ketoamid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Abhängigkeiten und/oder Entzugssymptomen geeignet ist, zum Gegenstand.

5

Darüber hinaus bezieht sich ein Gegenstand dieser Erfindung auf Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine erfindungsgemäße β -Ketoamid-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10

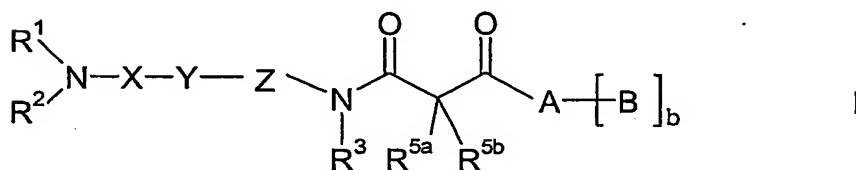
Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend einen ersten Wirkstoff, der aus den erfindungsgemäßen β -Ketoamid-Verbindungen und/ oder den entsprechenden Salzen ausgewählt ist, sowie einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Dyslipidemia oder Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen, neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

15

20

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von β -Ketoamid-Verbindungen der Formel I

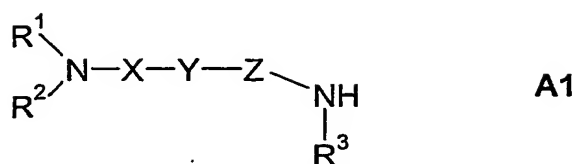
25



wobei A, B, b, X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} und R^{5b} die zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen aufweisen,

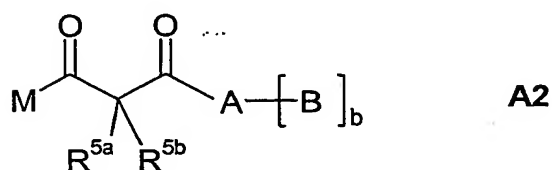
30

bei dem eine Amin-Verbindung der Formel A1



wobei X, Y, Z, R¹, R² und R³ die zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen aufweisen,

- 5 mit einer Carbonsäure-Verbindung oder einem Carbonsäurederivat der Formel A2

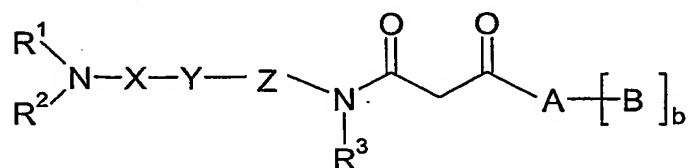


wobei A, B, b, R^{5a} und R^{5b} die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen,

- 10 und der Rest M OH, Cl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio oder C₁₋₆-Alkyl-COO- bedeutet,

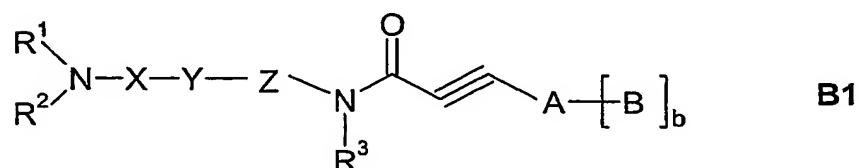
in Gegenwart mindestens einer Base in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch umgesetzt wird.

- 15 Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von β -Ketoamid-Verbindungen der Formel I



- 20 wobei A, B, b, X, Y, Z, R¹, R² und R³ die zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen aufweisen,

bei dem eine Propensäureamid-Verbindung der Formel B1



wobei A, B, b, X, Y, Z, R¹, R² und R³ die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen,

durch Zugabe einer Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und gegebenenfalls in Gegenwart eines aktivierenden Nucleophils hydrolysiert wird.

5

Die in der erfindungsgemäßen Synthese verwendeten Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte, insbesondere die Verbindungen der Formel A1, A2 und B1, sind ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.

10

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Sofern nicht anders angegeben besitzen die Gruppen, Reste und Substituenten, insbesondere A, B, X, Y, Z, R¹ bis R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R¹⁰, R¹¹, R¹³ bis R²², sowie der Index b die zuvor angegebenen Bedeutungen.

15

Kommen Gruppen, Reste und/oder Substituenten in einer Verbindung mehrfach vor, so können diese jeweils die gleiche oder verschiedene der angegebenen Bedeutungen aufweisen.

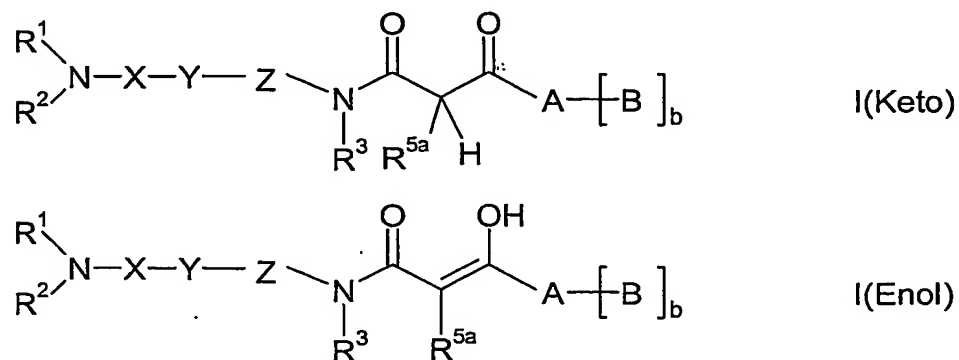
20

Erfindungsgemäß sind auch die Tautomere der Verbindungen der Formel I, insbesondere auch die Enol-Tautomere der durch die Formel I repräsentierten Keto-Form, umfasst.

Für den Fall, dass R^{5b} ein H-Atom bedeutet, sind erfindungsgemäß folgende Verbindungen umfasst, wobei die Formel I(Keto) die Keto-Form und die Formel I(Enol) die zugehörige Enol-

25

Form angibt:



In den nachfolgend angeführten Ausführungsformen und Beispielen ist lediglich die Ketoform explizit angegeben; die entsprechende, für den Fachmann ohne weiteres ableitbare Enolform ist erfindungsgemäß in jedem Einzelfall mit umfasst.

5 Besonders bevorzugte Bedeutungen der Reste R^{5a} , R^{5b} sind jeweils unabhängig voneinander H, F, Cl, CF_3 , Methyl, Ethyl, insbesondere H, F, Methyl, Ethyl, besonders bevorzugt H, F, Methyl. Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform sind R^{5a} und R^{5b} in der Bedeutung Methyl derart miteinander verbunden, dass zusammen mit dem C-Atom, an das R^{5a} und R^{5b} gebunden sind, eine Cyclopropyl-Gruppe gebildet wird.

10 Ganz besonders bevorzugt bedeuten R^{5a} , R^{5b} H.

Bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R^3 sind H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl oder C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-; insbesondere H oder C_{1-3} -Alkyl. Besonders bevorzugt bedeutet R^3
15 H oder Methyl, insbesondere H.

Die Substituenten R^1 und R^2 können eine wie zuvor und nachfolgend definierte Bedeutung als separate Reste oder als miteinander verbundene Brücke aufweisen. Der Übersichtlichkeit halber werden nachfolgend zunächst die bevorzugten Bedeutungen von R^1 und R^2 als
20 separate Reste und anschließend die bevorzugten Bedeutungen von miteinander verbundenen, eine Brücke bildenden Resten R^1 und R^2 beschrieben. Erfindungsgemäß bevorzugte Verbindungen weisen daher eine der nachfolgend beschriebenen bevorzugten Bedeutungen von R^1 und R^2 als separate Reste kombiniert mit einer der nachfolgend beschriebenen bevorzugten Bedeutungen von R^1 und R^2 als miteinander verbundene, eine
25 Brücke bildende Reste auf.

Sind R^1 und R^2 nicht über eine Alkylbrücke miteinander verbunden, so bedeuten R^1 und R^2 unabhängig voneinander vorzugsweise eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} ein- oder mehrfach substituierte C_{1-8} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe, wobei eine $-CH_2$ -Gruppe in
30 Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch $-O-$, $-S-$ oder $-NR^{13}$ - ersetzt sein kann, oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{20} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenyl- oder Pyridinylrest, und wobei einer der Reste R^1 und R^2 auch H bedeuten kann. In den Resten R^1 und R^2 können ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit
35 Cl, Br oder CN substituiert sein.

Bevorzugte Bedeutungen des Rests R¹¹ sind hierbei C₁₋₃-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, R¹⁵-O-, Cyano, R¹⁶R¹⁷N-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Pyrrolidinyl, N-(C₁₋₄-alkyl)-pyrrolidinyl, Piperidinyl, N-(C₁₋₄-alkyl)-piperidinyl, Phenyl und Pyridyl, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl, Br oder CN substituiert sein können, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können. Falls R¹¹ eine der Bedeutungen R¹⁵-O-, Cyano, R¹⁶R¹⁷N- oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino- aufweist, ist vorzugsweise das mit R¹¹ substituierte C-Atom der Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe nicht unmittelbar mit einem Heteroatom, wie beispielsweise der Gruppe -N-X-, verbunden.

Bevorzugt bedeuten die Reste R¹, R² unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₅-Alkenyl, C₃₋₅-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, (Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl)-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₂₋₄-alkyl-, NC-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₄-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Carboxyl-C₁₋₄-alkyl-, Amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₄-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-, Pyrrolidin-3-yl, N-(C₁₋₄-alkyl)-pyrrolidinyl, Pyrrolidinyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-pyrrolidinyl-C₁₋₃-alkyl, Piperidin-3-yl oder -4-yl, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidin-3-yl oder -4-yl, Piperidinyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidinyl-C₁₋₃-alkyl-, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Tetrahydropyranyl-C₁₋₃-alkyl, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydrofuranyl-C₁₋₃-alkyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridyl oder Pyridyl-C₁₋₃-alkyl-, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome, insbesondere ein C-Atom, unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können, und wobei der Phenyl- oder Pyridylrest ein- oder mehrfach mit dem Rest R²⁰ und/oder einfach mit Nitro substituiert sein kann.

Vorzugsweise können die zuvor angeführten Cycloalkyl-Ringe ein- oder mehrfach mit Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkyloxy, insbesondere Hydroxy, Hydroxymethyl, Methyl und Methoxy substituiert sein. Weiterhin vorzugsweise können die C₂₋₄-Alkyl-Brücken in den Bedeutungen Hydroxy-C₂₋₄-alkyl- und C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₄-alkyl- zusätzlich einfach mit Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkyloxy, insbesondere Hydroxy, Hydroxymethyl, Methyl oder Methoxy substituiert sein. Bevorzugte Substituenten der zuvor genannten Phenyl- oder Pyridylreste sind ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- und

Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, wobei ein Phenylrest auch einfach mit Nitro substituiert sein kann.

- Besonders bevorzugte Bedeutungen der Reste R¹ und/oder R² sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-,
 5 Tetrahydropyran-3- oder -4-yl, Tetrahydropyranyl-C₁₋₃-alkyl, Piperidin-3-yl oder -4-yl, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidin-3-yl oder -4-yl, Piperidinyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidinyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl, Pyridyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridyl-C₁₋₃-alkyl, Hydroxy-C₂₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₄-alkyl, Amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₄-alkyl- und Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₄-alkyl-, wobei
 10 Cycloalkyl-Ringe ein-, zwei- oder dreifach mit Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkyloxy, insbesondere Hydroxy, Hydroxymethyl, Methyl und Methoxy substituiert sein können, und wobei C₂₋₄-Alkyl-Brücken in den Bedeutungen Hydroxy-C₂₋₄-alkyl- und C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₄-alkyl- zusätzlich einfach mit Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkyloxy, insbesondere Hydroxy, Hydroxymethyl,
 15 Methyl oder Methoxy substituiert sein können, und wobei Alkyl-Gruppen ein- oder mehrfach mit F und/oder einfach mit Cl substituiert sein können.

- Ebenfalls besonders bevorzugte Bedeutungen der Reste R¹ und/oder R² sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₅-Alkenyl, C₃₋₅-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₃-alkyl, Pyridyl und Benzyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe ein- oder zweifach mit Hydroxy, ein- oder mehrfach mit F oder
 20 einfach Br, Cl oder CN substituiert sein kann, und wobei einer der Reste R¹ und R² auch H bedeuten kann.

- Ganz besonders bevorzugte Reste R¹ und/oder R² sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, Propen-3-yl, Propin-3-yl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Phenyl, Pyridyl, Phenylmethyl, Pyridylmethyl, Tetrahydropyran-4-yl, Tetrahydropyran-4-yl-methyl, Piperidin-4-yl, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidin-4-yl, Piperidin-4-yl-methyl, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidin-4-yl-methyl, wobei die genannten Ethyl, Propyl und Butyl-Reste einfach mit Amino, Methylamino oder Dimethylamino oder ein- oder zweifach mit Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy substituiert sein können, und wobei die genannten Cycloalkyl-Ringe ein- oder zweifach mit Hydroxy, Hydroxymethyl oder Methyl substituiert sein können, und wobei Methyl-Reste ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können.

- Beispiele ganz besonders bevorzugter Bedeutungen der Reste R¹ und/oder R² sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Hydroxy-propyl, 3-Hydroxypropyl, 2-Hydroxy-2-

methyl-propyl, 2-Methoxyethyl, 3-Amino-propyl, Propen-3-yl, Propin-3-yl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, (1-Hydroxycyclopropyl)methyl, Phenyl, Pyridyl, Phenylmethyl, Pyridylmethyl, Tetrahydropyran-4-yl, N-Methylpiperidin-4-yl, N-(Methylcarbonyl)-piperidin-4-yl und N-(tert. Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl, wobei Hydroxyalkyl-Gruppen zusätzlich mit Hydroxy substituiert sein können, und wobei einer der Reste R^1 , R^2 auch H bedeuten kann.

Besitzt der Substituent R^1 eine der zuvor als bevorzugt angegebenen Bedeutungen, aber nicht H, so bedeutet der Substituent R^2 ganz besonders bevorzugt H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, 2-Hydroxyethyl oder 2-Methoxyethyl.

Besonders bevorzugt weist mindestens einer der Reste R^1 , R^2 , ganz besonders bevorzugt beide Reste, eine von H verschiedene Bedeutung auf.

- 15 Bilden R^1 und R^2 eine Alkylen-Brücke, so handelt es sich hierbei bevorzugt um eine C_{3-7} -Alkylen-Brücke, in der
- eine nicht mit dem N-Atom der R^1R^2N -Gruppe benachbarte $-CH_2$ -Gruppe durch $-CH=CH-$ ersetzt sein kann und/oder
 - eine $-CH_2$ -Gruppe, die vorzugsweise nicht mit dem N-Atom der R^1R^2N -Gruppe benachbart ist, durch $-O-$, $-S-$, $-CO-$, $-C(=CH_2)-$ oder $-NR^{13}-$, besonders bevorzugt durch $-O-$, $-S-$ oder $-NR^{13}-$, derart ersetzt sein kann, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind, und dass eine Gruppe $-CO-$ nicht unmittelbar mit der Gruppe R^1R^2N - verbunden ist,
- 20
- 25 wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer carbo- oder heterocyclischen Gruppe Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe

- 30 Cy
- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
 - über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
 - über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- 35
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt.

R¹³ bedeutet vorzugsweise H, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl oder C₁₋₄-Alkyloxycarbonyl. Besonders bevorzugt bedeutet R¹³ H oder C₁₋₆-Alkyl, insbesondere H, Methyl, Ethyl oder Propyl.

- 5 Weiterhin bevorzugt bilden R¹ und R² derart eine Alkylen-Brücke, dass R¹R²N- eine Gruppe ausgewählt aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R¹³ substituiert ist, Piperidin-4-on, Morpholin und Thiomorpholin bedeutet,
- 10 insbesondere ausgewählt aus Pyrrolidin, Piperidin, Piperidin-4-on, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R¹³ substituiert ist, Morpholin und Thiomorpholin bedeutet,
- 15 wobei gemäß der allgemeinen Definition von R¹ und R² ein- oder mehrere H-Atome durch R¹⁴ ersetzt sein können, und/ oder die zuvor genannten Gruppen in einer gemäß der allgemeinen Definition von R¹ und R² angegebenen Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein kann. Hierbei besonders bevorzugte Gruppen Cy sind Phenyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Aza-C₄₋₇-cycloalkyl-,
- 20 insbesondere Phenyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, Cyclo-C₃₋₅-alkylenimino-, sowie N-C₁₋₄-Alkyl-(aza-C₄₋₆-cycloalkyl)-, wobei die cyclischen Gruppen Cy wie angegeben substituiert sein können.

Die von R¹ und R² gebildete C₂₋₈-Alkylen-Brücke, in der wie angegeben -CH₂-Gruppen ersetzt sein können, kann, wie beschrieben, mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen

25 carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein, die wie zuvor angegeben definiert substituiert sein können.

Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über eine Einfachbindung verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₃₋₇-Cycloalkyl,

30 Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Piperazinyl, 1H-Imidazol, Thienyl und Phenyl, insbesondere C₃₋₆-Cycloalkyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl und Piperazinyl, die wie angegeben substituiert sein können, insbesondere wobei die N-Atome jeweils mit C₁₋₄-Alkyl substituiert sein können.

Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über ein gemeinsames C-Atom

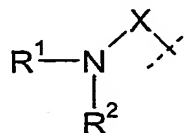
35 unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₃₋₇-Cycloalkyl, Aza-C₄₋₈-cycloalkyl-, Oxa-C₄₋₈-cycloalkyl-, 2,3-Dihydro-1H-chinazolin-4-on, insbesondere Cyclopentyl und Cyclohexyl, die

wie angegeben substituiert sein können, insbesondere wobei die N-Atome jeweils mit C₁₋₄-Alkyl substituiert sein können.

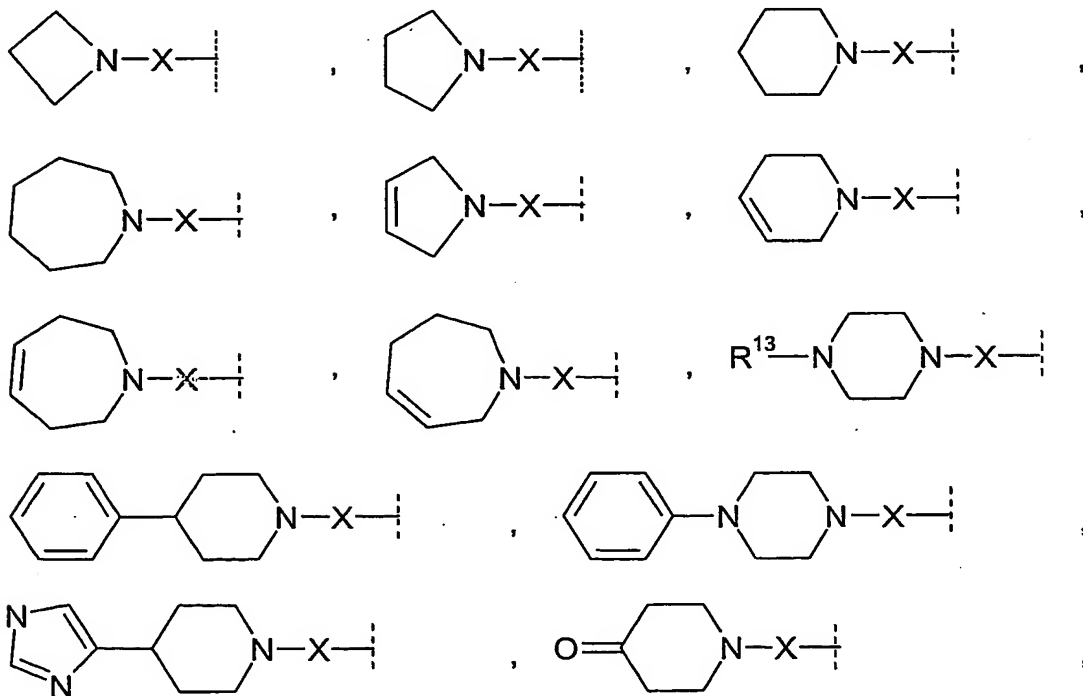
Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₄₋₇-Cycloalkyl, Aza-C₄₋₇-cycloalkyl-, Phenyl, Thienyl, insbesondere Phenyl und Pyrrolidinyl, die wie angegeben substituiert sein können, insbesondere wobei die N-Atome jeweils mit C₁₋₄-Alkyl substituiert sein können.

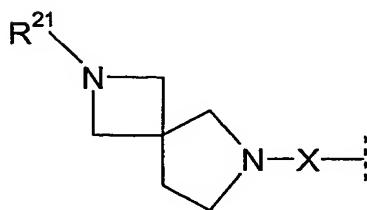
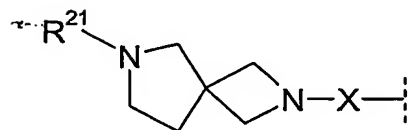
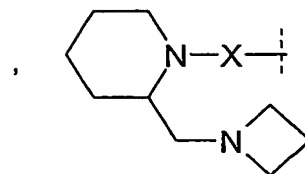
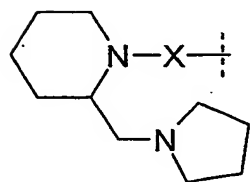
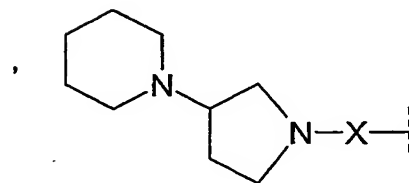
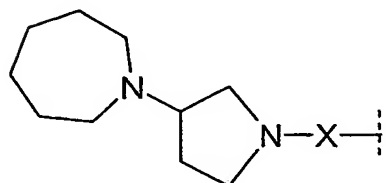
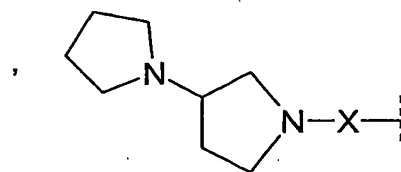
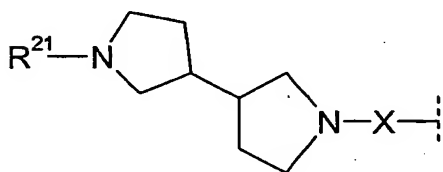
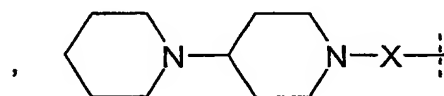
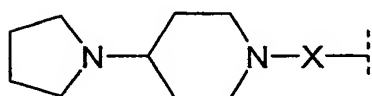
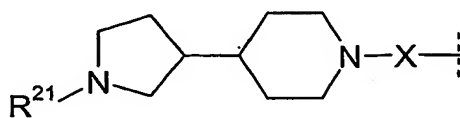
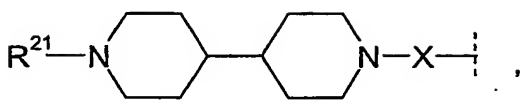
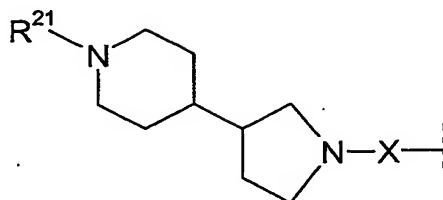
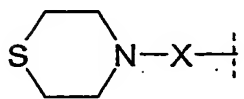
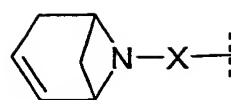
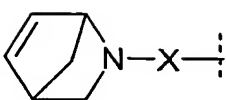
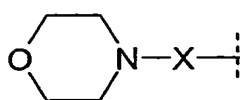
Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems verbunden ist, bedeutet Cy bevorzugt C₄₋₈-Cycloalkyl oder Aza-C₄₋₈-cycloalkyl.

Besonders bevorzugt besitzt die Gruppe

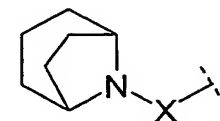
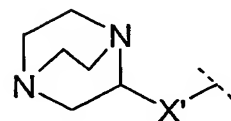
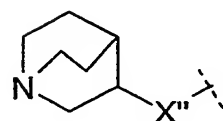
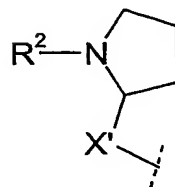
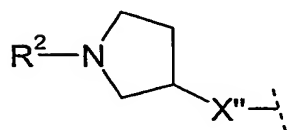
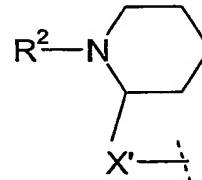
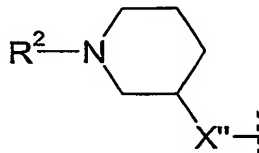
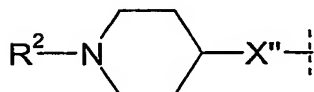
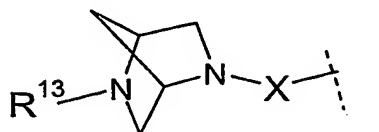
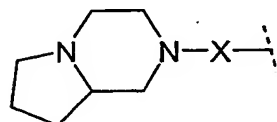
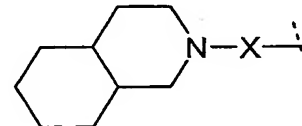
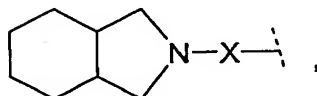
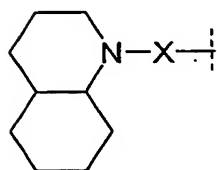
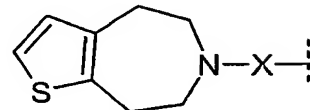
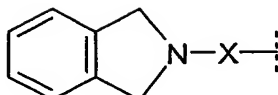
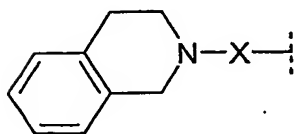
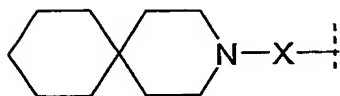
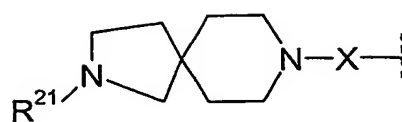
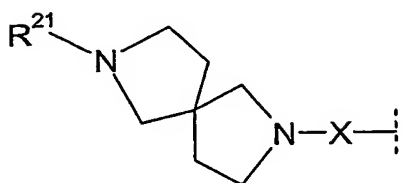


eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln





23



worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus durch R^{14} und/oder ein H-Atom durch Cy in der Bedeutung C_{3-7} -Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach mit R^{20} , insbesondere mit F, Hydroxy, C_{1-3} -Alkyl, CF_3 , C_{1-3} -Alkyloxy, OCF_3 oder

Hydroxy- C_{1-3} -Alkyl substituiert sein kann, ersetzt sein können und wobei der mit dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann und

5

X', X'' unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder C_{1-3} -Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom (der Gruppe Y) mit X' bzw. X'' verbunden ist, auch $-C_{1-3}$ -Alkylen-O-, $-C_{1-3}$ -Alkylen-NH- oder
 10 $-C_{1-3}$ -Alkylen-N(C_{1-3} -alkyl)-, und

X'' zusätzlich auch $-O-C_{1-3}$ -Alkylen, $-NH-C_{1-3}$ -Alkylen oder
 $-N(C_{1-3}$ -alkyl)- C_{1-3} -Alkylen und

15

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom (der Gruppe Y) mit X'' verbunden ist, auch $-NH$ -, $-N(C_{1-3}$ -alkyl)- oder $-O$ - bedeuten kann,

wobei in den zuvor für X', X'' genannten Bedeutungen jeweils ein C-Atom mit R^{10} , vorzugsweise mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)-
 20 C_{1-3} -alkyl- und/oder C_{1-4} -Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, C_{4-7} -Cycloalkenyl und C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen
 25 Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

wobei in X', X'' unabhängig voneinander jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

30

worin $R^2, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{18}, R^{20}, R^{21}$ und X die zuvor und nachstehend angegebenen Bedeutungen besitzen.

35

Vorzugsweise bedeuten X', X'' unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder C_{1-3} -Alkylen und für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X' bzw. X'' verbunden ist, auch $-C_{1-3}$ -Alkylen-O-, $-C_{1-3}$ -Alkylen-NH- oder $-C_{1-3}$ -Alkylen-N(C_{1-3} -alkyl)-, und X'' zusätzlich auch $-O-C_{1-3}$ -Alkylen, $-NH-C_{1-3}$ -Alkylen oder $-N(C_{1-3}$ -alkyl)- C_{1-3} -Alkylen und für den Fall, dass

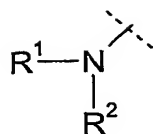
die Gruppe Y über ein C-Atom mit X" verbunden ist, bedeutet X " auch -NH-, -N(C₁₋₃-alkyl)- oder -O-. Besonders bevorzugt bedeuten X', X" unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder Methylen und für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X' bzw. X" verbunden ist, auch -CH₂-O-, -CH₂-NH- oder -CH₂-N(C₁₋₃-alkyl)-, und für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X" verbunden ist, bedeutet X" auch -NH-, -N(C₁₋₃-alkyl)- oder -O-.

In den zuvor aufgeführten bevorzugten und besonders bevorzugten Bedeutungen von R¹R²N sind folgende Definitionen des Substituenten R¹⁴ bevorzugt: F, Cl, Br, C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₂₋₄-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Hydroxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonylamino-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, Amino-, C₁₋₄-Alkyl-amino-, C₃₋₇-Cycloalkyl-amino-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-carbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-amino-carbonyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl)-amino-carbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyridinyl-oxy-, Pyridinyl-amino-, Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl-amino-. In den genannten Bedeutungen des Rests R¹⁴ können ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein, insbesondere Alkyl-Reste ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein.

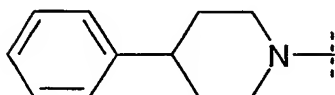
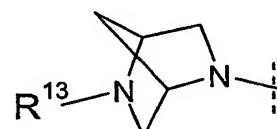
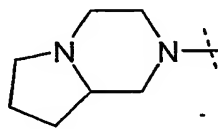
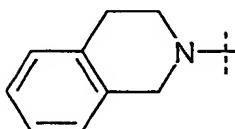
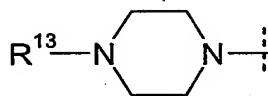
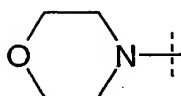
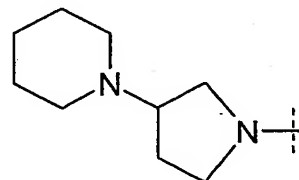
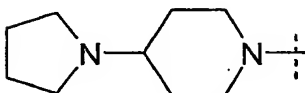
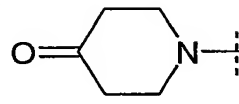
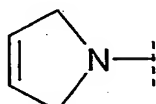
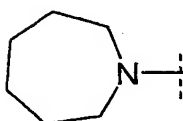
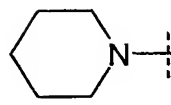
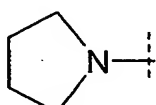
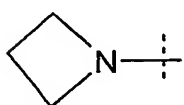
Ganz besonders bevorzugten Bedeutungen des Substituenten R¹⁴ sind F, Cl, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl und Pyridylamino. In den genannten Bedeutungen des Rests R¹⁴ können ein oder mehrere C-Atome, insbesondere Alkyl-Reste ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein. So umfassen bevorzugte Bedeutungen von R¹⁴ beispielsweise auch -CF₃ und -OCF₃.

Ist in dem durch die Gruppe R¹R²N- gebildeten Heterocyclus ein H-Atom durch Cy in der Bedeutung C₃₋₇-Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach mit R²⁰ substituiert sein kann, ersetzt, so bedeutet Cy vorzugsweise C₃₋₆-cycloalkyl und R²⁰ vorzugsweise F, Hydroxy, C₁₋₃-Alkyl, CF₃, C₁₋₃-Alkyloxy, OCF₃ oder Hydroxy-C₁₋₃-Alkyl, insbesondere F, Hydroxy, Methyl, Methoxy, CF₃, OCF₃ oder Hydroxymethyl. Hierbei besonders bevorzugte Bedeutungen von Cy sind C₃₋₆-Cycloalkyl und 1-Hydroxy-C₃₋₅-cycloalkyl.

Ganz besonders bevorzugt besitzt die Gruppe



eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln



5 wobei die Gruppe R^{13} die zuvor und nachstehend angegebenen Bedeutungen besitzt, und

wobei in dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} und/oder ein H-Atom durch Cy in der Bedeutung C_{3-6} -Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach mit R^{20} , insbesondere mit F, Hydroxy, C_{1-3} -Alkyl, CF_3 , C_{1-3} -Alkyloxy, OCF_3 oder

10 Hydroxy- C_{1-3} -Alkyl, besonders bevorzugt mit F, Hydroxy, Methyl, Methoxy, CF_3 , OCF_3 oder Hydroxymethyl substituiert sein kann, ersetzt sein können, und

wobei der mit dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach an einem oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann und wobei

5

R^{14} jeweils unabhängig voneinander F, Cl, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkyloxy, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl, Pyridylamino oder Aminocarbonyl bedeutet, wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome, insbesondere Alkyl-Reste zusätzlich ein- oder mehrfach mit F substituiert sein können; ganz
10 besonders bevorzugt Methyl, Ethyl, Propyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl, 1-Hydroxy-1-methyl-ethyl, 1-Hydroxycyclopropyl, Methoxy, Ethoxy, Methoxymethyl, Pyridylamino oder Aminocarbonyl bedeutet; und

R^{13} wie zuvor definiert ist, insbesondere H oder C_{1-3} -Alkyl bedeutet.

15

Vorzugsweise bedeutet X eine C_{1-6} -Alkylen-Brücke, in der

- eine nicht mit dem N-Atom der R^1R^2N -Gruppe benachbarte $-CH_2$ -Gruppe durch $-CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$ ersetzt sein kann und/oder
- eine nicht mit dem N-Atom der R^1R^2N -Gruppe benachbarte $-CH_2$ -Gruppe durch $-O-$, $-S-$, $-CO-$ oder $-NR^4-$, besonders bevorzugt durch $-O-$, $-S-$ oder $-NR^4-$, derart ersetzt sein
20 kann, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei R^4 mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems miteinander verbunden
25 sein kann,

wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

30

wobei ein nicht mit einem Heteroatom unmittelbar verbundenes C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{4-7} -Cycloalkenyl und C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl-, insbesondere C_{1-4} -Alkyl-, substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung
35 eines carbocyclischen Ringsystems, insbesondere einer Cyclopropyl-, Cyclobutyl- oder Cyclopentylgruppe, miteinander verbunden sein können.

In der zuvor angeführten Bedeutung der Brücke X können zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche C₁₋₄-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein.

- 5 Vorzugsweise ist in der Gruppe X eine unmittelbar mit der Gruppe R¹R²N- benachbarte -CH₂-Gruppe nicht durch -O-, -S-, -(SO)-, -(SO₂)-, -CO- oder -NR⁴- ersetzt.

- Sind in der Gruppe X ein oder zwei -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch -O-, -S-, -(SO)-, -(SO₂)-, -CO- oder -NR⁴- ersetzt, so sind diese Gruppen vorzugsweise durch eine
10 Alkylenbrücke mit mindestens 2 C-Atomen von der Gruppe R¹R²N- beabstandet.

- Sind in der Gruppe X zwei -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch -O-, -S-, -(SO)-, -(SO₂)-, -CO- oder -NR⁴- ersetzt, so sind diese Gruppen vorzugsweise durch eine
15 Alkylenbrücke mit mindestens 2 C-Atomen voneinander getrennt.

- Ist in der Gruppe X eine -CH₂-Gruppe der Alkylen-Brücke erfindungsgemäß ersetzt, so ist diese -CH₂-Gruppe vorzugsweise nicht mit einem Heteroatom, einer Doppel- oder Dreifachbindung unmittelbar verbunden.

- 20 Vorzugsweise weist die Alkylen-Brücke X, X' oder X'' keine oder maximal eine Imino-Gruppe auf. Die Position der Imino-Gruppe innerhalb der Alkylenbrücke X, X' oder X'' ist vorzugsweise derart gewählt, dass zusammen mit der Aminogruppe NR¹R² oder einer anderen benachbarten Aminogruppe keine Aminalfunktion gebildet wird oder zwei N-Atome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind.

- 25 Bevorzugt bedeutet X eine unverzweigte C₁₋₄-Alkylen-Brücke und

- für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom (der Gruppe Y) mit X verbunden ist, auch -CH₂-CH=CH-, -CH₂-C≡C-, C₂₋₄-Alkylenoxy oder C₂₋₄-Alkylen-NR⁴-, insbesondere C₂₋₄-
30 Alkylenoxy oder C₂₋₄-Alkylen-NR⁴-,

wobei R⁴ mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein kann,

- 35 wobei die Brücke X mit R¹ unter Einschluss des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei in X ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{4-7} -Cycloalkenyl und C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl-, insbesondere C_{1-4} -Alkyl-, substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

worin R^1 , R^4 und R^{10} wie zuvor und nachstehend definiert sind.

Besonders bevorzugt bedeutet X $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-CH_2-$ oder $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom (der Gruppe Y) mit X verbunden ist, auch $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ oder $-CH_2-CH_2-NR^4-$ oder $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^4-$, insbesondere $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-NR^4-$ oder $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^4-$,

wobei R^4 mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein kann,

wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei in X ein C-Atom mit R^{10} , vorzugsweise einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/oder C_{1-4} -Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-4} -Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkyl-Reste unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

Ganz besonders bevorzugt bedeutet X für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom (der Gruppe Y) mit X verbunden ist, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$, die unsubstituiert oder wie angegeben substituiert sein können.

5

R^4 weist eine der für R^{17} , vorzugsweise eine der für R^{16} , angegebenen Bedeutungen auf.

Besonders bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R^4 sind H, C_{1-6} -Alkyl und C_{3-6} -Alkenyl. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^4 H, Methyl oder Ethyl. Ist R^4 mit Y unter

10 Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems verbunden, so sind besonders bevorzugte Bedeutungen von R^4 C_{2-6} -Alkyl und C_{2-6} -Alkenyl.

Für den Fall, dass R^4 mit Y unter Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems miteinander verbunden ist, besitzt Y vorzugsweise die Bedeutung Phenyl und R^4

15 vorzugsweise die Bedeutung C_{2-6} -Alkyl oder C_{2-6} -Alkenyl. Hierbei bevorzugt gebildete heterocyclische Ringsysteme sind Indol, Dihydroindol, Chinolin, Dihydrochinolin, Tetrahydrochinolin und Benzoxazol.

Der Rest R^4 weist vorzugsweise nur dann die Bedeutung Vinyl auf, wenn R^4 mit Y unter

20 Ausbildung eines heterocyclischen Ringsystems verbunden ist.

Der Substituent R^{10} bedeutet vorzugsweise Hydroxy, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy oder ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl-, insbesondere Hydroxy, Hydroxymethyl oder Methoxy.

25 Die Gruppe X weist vorzugsweise keine Carbonyl-Gruppe auf.

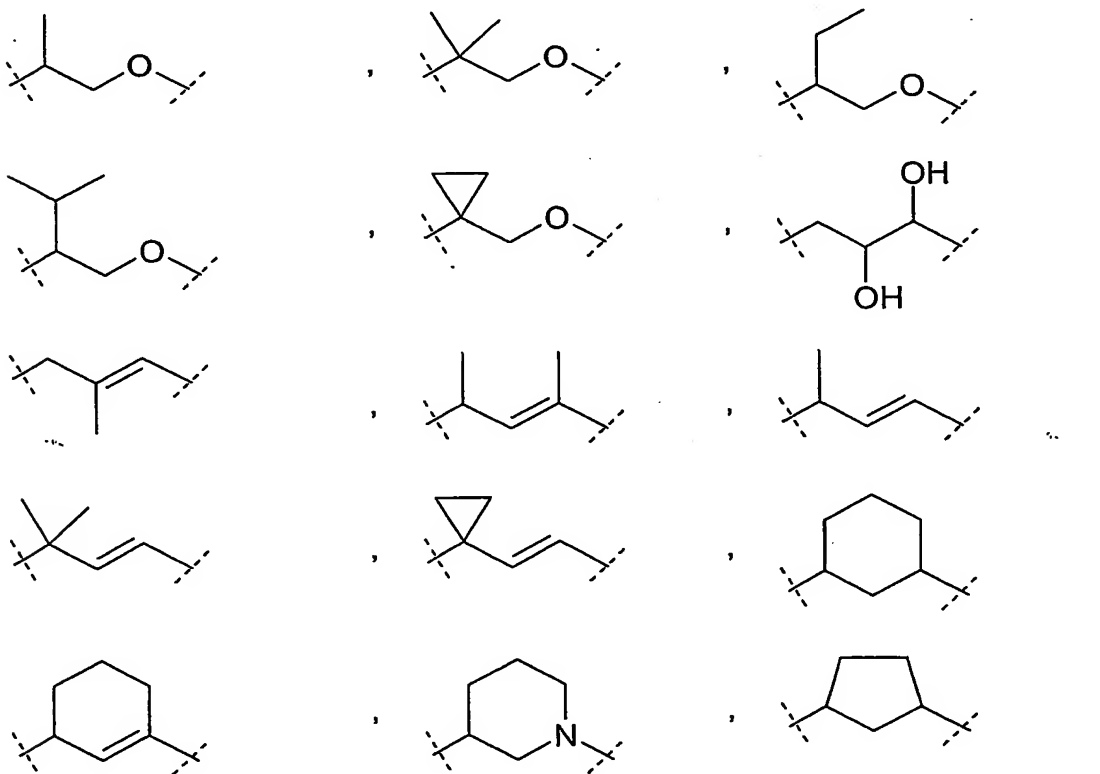
Ist in X, X' oder X'' ein C-Atom substituiert, so sind bevorzugte Substituenten ausgewählt aus der Gruppe der C_{1-4} -Älky-, C_{2-4} -Alkenyl-, C_{2-4} -Alkinyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und C_{1-4} -Alkoxy-Reste. Des

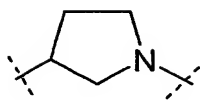
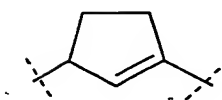
30 weiteren können in X, X' oder X'' ein C-Atom zweifach und/oder ein oder zwei C-Atome ein- oder zweifach substituiert sein, wobei bevorzugte Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe C_{1-4} -Alkyl-, C_{2-4} -Alkenyl-, C_{2-4} -Alkinyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl und C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, insbesondere C_{1-4} -Alkyl-, und wobei zwei C_{1-4} -Alkyl- und/oder C_{2-4} -Alkenyl-Substituenten auch unter Ausbildung eines gesättigten oder einfach ungesättigten carbocyclischen Rings

35 miteinander verbunden sein können.

Sind in der Gruppe X, X' oder X'' ein oder mehrere C-Atome mit einem Hydroxy- und/oder C₁₋₄-Alkoxy-Rest substituiert, so ist das substituierte C-Atom vorzugsweise nicht unmittelbar mit einem weiteren Heteroatom benachbart.

- 5 Ganz besonders bevorzugte Substituenten eines oder zweier C-Atome in X, X' oder X'' sind ausgewählt aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, wobei zwei Alkylsubstituenten an einem C-Atom auch unter Ausbildung eines carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können.
- 10 In den zuvor und nachfolgend aufgeführten Bedeutungen der Substituenten der Brücken X, X' und/oder X'' sowie der Bedeutungen der Brücken X, X' und/oder X'' selbst können jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein.
- 15 Sind in der Gruppe X, X' oder X'' ein oder mehrere C-Atome wie zuvor angegeben substituiert, so sind hierbei besonders bevorzugte Bedeutungen von X, X' bzw. X'' ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



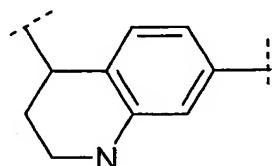
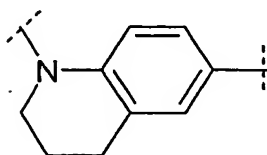
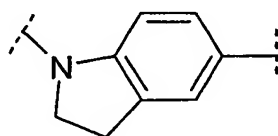
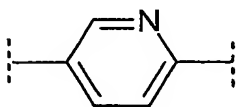
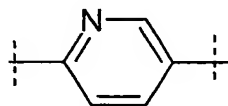
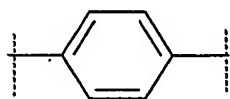


5 Bedeutet Y ein kondensiertes bicyclisches Ringsystem, so ist eine bevorzugte Bedeutung der Gruppe X -CH₂-, -CH₂-CH₂- und -CH₂-CH₂-CH₂-, insbesondere -CH₂- oder -CH₂-CH₂-, die wie angegeben substituiert sein können.

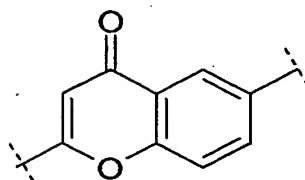
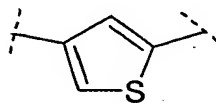
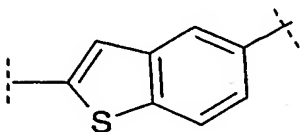
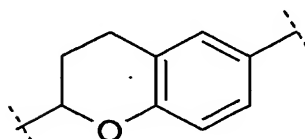
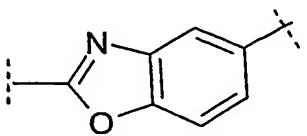
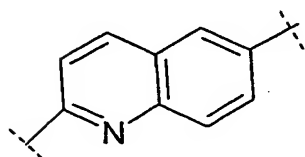
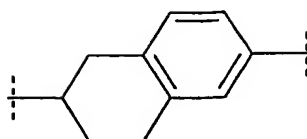
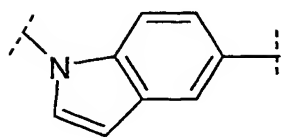
Die Gruppe Y besitzt vorzugsweise eine Bedeutung, die ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinoliny, Dihydrochinoliny, Tetrahydrochinoliny, Isochinoliny, 10 Dihydroisochinoliny, Tetrahydro-isochinoliny, Benzimidazolyl-, Benzoxazolyl, Chromanyl, Chromen-4-onyl, Thienyl, Benzothienyl, Pyrimidinyl oder Benzofuranyl, wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R²¹ substituiert sein können. Hierbei kann R¹ mit Y und/oder X mit Y wie zuvor 15 angegeben verbunden sein, wobei Y vorzugsweise Phenyl bedeutet.

Falls die Gruppe Y die Bedeutung Phenyl oder Pyridinyl besitzt, sind die Brücken X und Z vorzugsweise in para-Stellung mit der Gruppe Y verbunden.

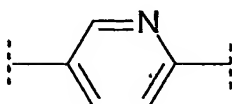
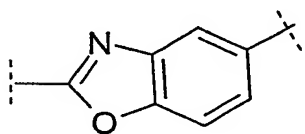
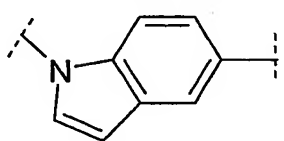
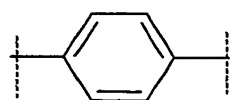
20 Besonders bevorzugt ist eine Bedeutung der Gruppe Y ausgewählt aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen



33



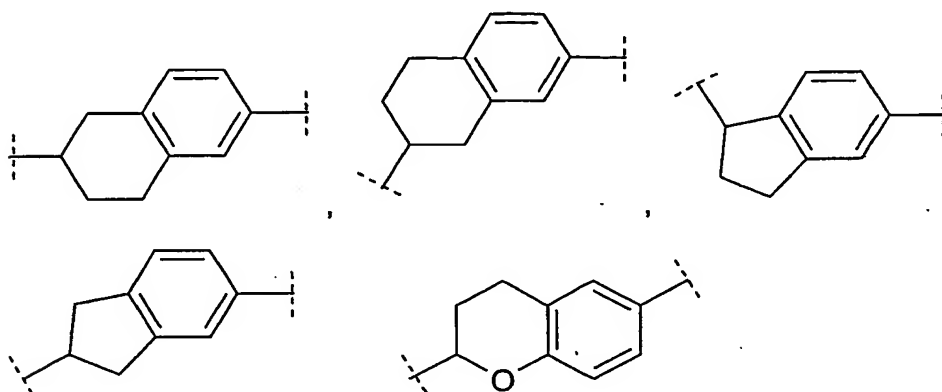
insbesondere weist Y eine der folgenden Bedeutungen auf



- 5 wobei die vorstehend aufgeführten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} substituiert sein können, im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein.

Die Gruppe Y in der Bedeutung Phenyl kann mit der Gruppe X unter Ausbildung einer an Y kondensierten carbo- oder heterocyclischen Gruppe verbunden sein. Hierbei bevorzugte Bedeutungen der miteinander verbundenen Gruppen -X-Y- sind ausgewählt aus der Liste bestehend aus

5



wobei die vorstehend aufgeführten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} substituiert sein können, im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro.

10

Die Gruppe Y ist vorzugsweise unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert.

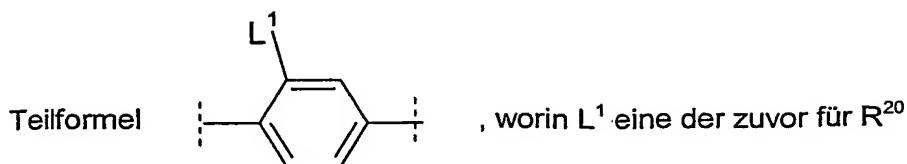
Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe Y sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkinyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-carbonyl- und Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-.

20

Ganz besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe Y sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, im Falle eines Phenylrings auch Nitro.

25

Ganz besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe Y substituiertes Phenylen der

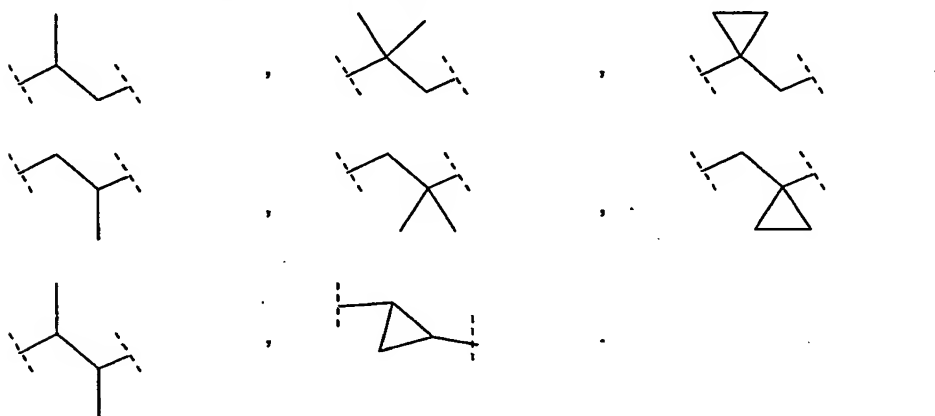


angegebenen Bedeutungen, vorzugsweise F, Cl, Br, I, CH₃, CF₃, OCH₃, OCF₃, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, CN, Amino oder NO₂, besitzt oder H bedeutet. Besonders bevorzugte Bedeutungen des Substituenten L¹ sind H, Cl oder Methoxy.

5

Die Brücke Z bedeutet eine Einfachbindung oder -CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}-, worin R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d} unabhängig voneinander vorzugsweise H, F, CH₃ oder CF₃ bedeuten.

Weitere bevorzugte Bedeutungen der Brücke Z sind ausgewählt aus:



10

Besonders bevorzugte Bedeutungen der Brücke Z sind eine Einfachbindung und -CH₂-CH₂-. Ganz besonders bevorzugt ist Z eine Einfachbindung.

15 Eine bevorzugte Bedeutung der Gruppe A ist Aryl oder Heteroaryl.

Vorzugsweise ist die Gruppe A ausgewählt aus der Gruppe der cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl oder Naphthyl, die ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können.

20

Besitzt b den Wert 0, so ist die Gruppe A vorzugsweise ein-, zwei- oder dreifach substituiert.

Besitzt b den Wert 1, so ist die Gruppe A vorzugsweise unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert. Besitzt b den Wert 1 und ist die Gruppe A einfach substituiert, so befindet sich der Substituent vorzugsweise in ortho Position bezogen auf die β -Ketoamid-Gruppe.

5

Ganz besonders bevorzugt ist A eine der nachfolgend aufgeführten Gruppen



wobei die aufgeführten Gruppen wie angegeben mit R^{20} ein- oder mehrfach substituiert sein können.

10

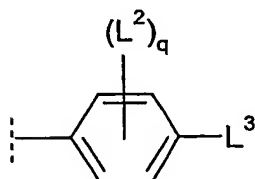
Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe A sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkynyl, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-carbonyl- und Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-.

15

Ganz besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe A sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- und Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-.

20

Für den Fall, dass b den Wert 0 besitzt, ist eine besonders bevorzugte Bedeutung der Gruppe A substituiertes Phenyl der Teilformel



25

worin

L^2 eine der für R^{20} angegebenen Bedeutungen besitzt oder H, vorzugsweise F, Cl, Br, I, CH_3 , CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , CN oder NO_2 bedeutet,

5 L^3 eine der für R^{20} angegebenen Bedeutungen besitzt oder H, vorzugsweise F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , CN, NO_2 , C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{3-7} -Cycloalkyl-O-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkoxy, -COO- C_{1-4} -alkyl oder -COOH bedeutet; besonders bevorzugt F, Cl, Br, C_{1-4} -Alkyl, CF_3 , Methoxy, OCF_3 , CN oder NO_2 ; ganz besonders bevorzugt Cl, Br, CF_3 oder NO_2 ;

10 q den Wert 0, 1 oder 2 besitzt.

mit der Maßgabe, dass die Phenyl-Gruppe lediglich maximal einfach mit Nitro substituiert sein kann.

15 Besonders bevorzugt ist A substituiertes Phenyl gemäß obiger Teilformel, in der q 1 oder 2 bedeutet und/oder mindestens ein Substituent L^2 zum Substituenten L^3 in meta-Stellung steht.

Eine besonders bevorzugte Bedeutung des Substituenten L^2 ist Cl.

20

Besonders bevorzugte Bedeutungen des Substituenten L^3 sind Cl, Methoxy und CF_3 .

Für den Fall, dass $b = 1$ ist, bedeutet die Gruppe A vorzugsweise unsubstituiertes oder mit L^2 substituiertes Phenyl, wobei sich L^2 vorzugsweise in ortho Stellung zur β -Ketoamid-

25 Gruppe befindet. L^2 besitzt die zuvor angegebenen Bedeutungen.

Für den Fall, dass b den Wert 1 besitzt, ist eine bevorzugte Bedeutung der Gruppe B Aryl oder Heteroaryl, das wie angegeben substituiert sein kann.

30 Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Pyridyl, Thienyl und Furanyl. Besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe B Phenyl. Die Gruppe B in den angegebenen Bedeutungen kann ein- oder mehrfach mit R^{20} , eine Phenylgruppe zusätzlich auch einfach mit Nitro substituiert sein. Vorzugsweise ist die Gruppe B unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach, insbesondere unsubstituiert oder ein- oder zweifach substituiert. Im Falle einer Einfachsubstitution ist der Substituent vorzugsweise
35 in ortho- oder para-Position, insbesondere para-Position zur Gruppe A.

Bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkyl, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-,
5 Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-carbonyl- und Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-.

Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, CF_3 , C_{1-3} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethoxy und
10 Nitro; insbesondere Fluor, Chlor, Brom, Methoxy, CF_3 und Trifluormethoxy.

Ganz besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlor und Methoxy.

15 Nachfolgend werden bevorzugte Definitionen weiterer erfindungsgemäßer Substituenten angegeben:

Bevorzugt weist der Substituent R^{13} eine der für R^{16} angegebenen Bedeutungen auf.

Besonders bevorzugt bedeutet R^{13} H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-,
20 ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl-. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^{13} H oder C_{1-4} -Alkyl. Die zuvor angegebenen Alkylgruppen können einfach mit Cl oder ein- oder mehrfach mit F substituiert sein.

Bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R^{15} sind H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome
25 zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Besonders bevorzugt bedeutet R^{15} H, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl.

Der Substituent R^{16} bedeutet vorzugsweise H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl- oder ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein
30 oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Besonders bevorzugt bedeutet R^{16} H, C_{1-3} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl oder C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-.
35

Vorzugsweise weist der Substituent R^{17} eine der für R^{16} als bevorzugt angegebenen Bedeutungen auf oder bedeutet Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, Pyridinyl oder C_{1-4} -Alkylcarbonyl. Besonders bevorzugt besitzt R^{17} eine der für R^{16} als bevorzugt angegebenen Bedeutungen.

- 5 Der Substituent R^{20} bedeutet vorzugsweise Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkinyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl, R^{22} - C_{1-3} -alkyl oder eine der für R^{22} als bevorzugt angegebenen Bedeutungen, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder
10 jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

- Besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R^{20} sind Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl und C_{1-4} -Alkoxy, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome
15 unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R^{20} F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder Amino.

- 20 Der Substituent R^{22} bedeutet vorzugsweise C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, Carboxy, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl, C_{1-4} -Alkyl-sulfonyl, C_{1-4} -Alkyl-sulfinyl, C_{1-4} -Alkyl-sulfonylamino-, Amino-, C_{1-4} -alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl-amino-, Hydroxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl, Aminocarbonylamino- oder C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl-amino-, wobei, wie
25 eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

- Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R^{21} sind C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_{1-3}$ -alkyl, $-SO_2-N(C_{1-3}-alkyl)_2$ und Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-sulfonyl-, wobei, wie eingangs definiert, jeweils ein oder mehrere C-Atome
30 zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

- 35 Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen von R^{21} sind H, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl, insbesondere H und C_{1-3} -Alkyl.

Cy bedeutet vorzugsweise eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, insbesondere eine C₃₋₆-Cycloalkyl-Gruppe, eine C₅₋₇-Cycloalkenyl-Gruppe, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, ein Phenyl-Ring, an dem eine C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Aza-C₄₋₇-cycloalkyl-Gruppe kondensiert ist, Aryl oder Heteroaryl, wobei Aryl oder Heteroaryl vorzugsweise ein

5 monocyclisches oder kondensiert bicyclisches Ringsystem darstellt, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können.

10 Der Begriff Aryl bedeutet vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl.

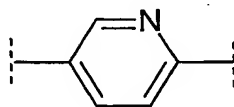
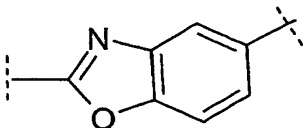
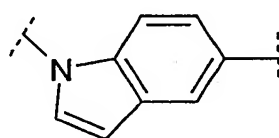
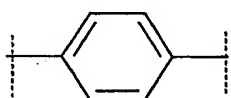
Der Begriff Heteroaryl umfasst vorzugsweise Pyridyl, Indolyl, Chinolinyl und Benzoxazolyl.

Diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen sind bevorzugt, in denen eine oder mehrere

15 der Gruppen, Reste, Substituenten und/oder Indizes eine der zuvor als bevorzugt angegebenen Bedeutungen aufweisen.

Insbesondere sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, in denen

20 Y eine der folgenden Bedeutungen aufweist



wobei die vorstehend aufgeführten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰ substituiert sein können, im Falle eines Phenylrings

25 auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können, und/oder

A Phenyl oder Pyridyl bedeutet, das ein- oder mehrfach mit R²⁰, auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein kann, und/oder

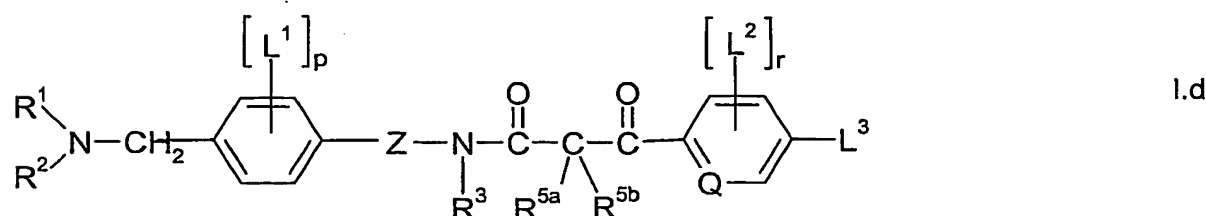
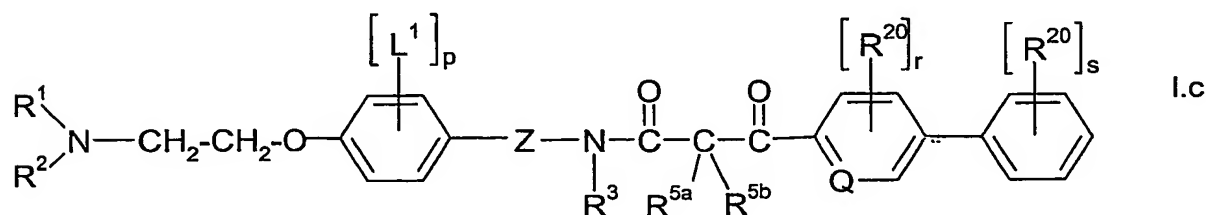
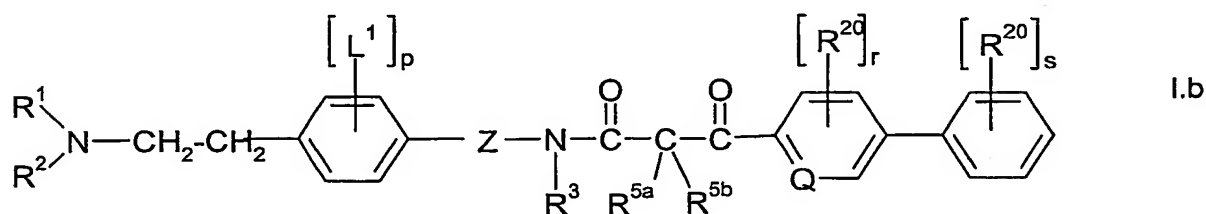
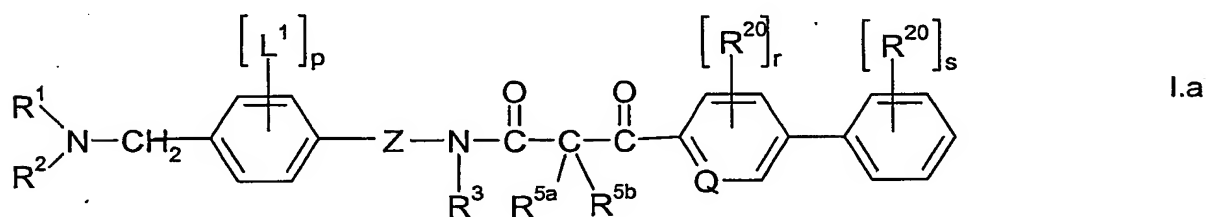
B Phenyl bedeutet, das ein- oder mehrfach mit R^{20} , auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein kann, und/oder

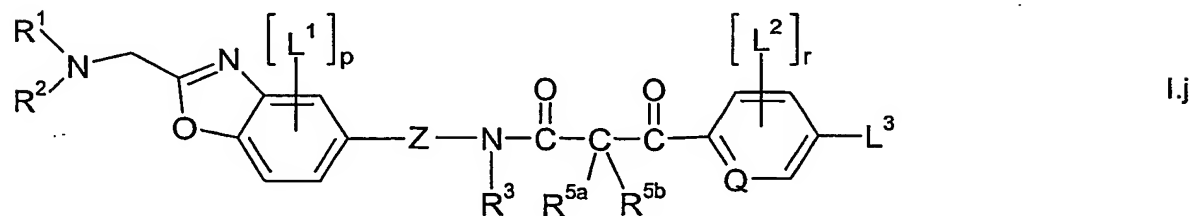
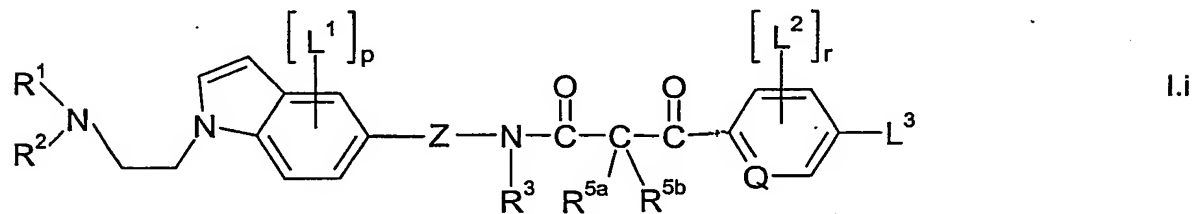
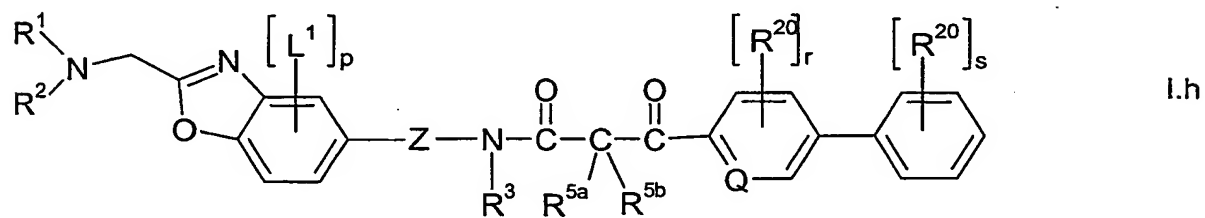
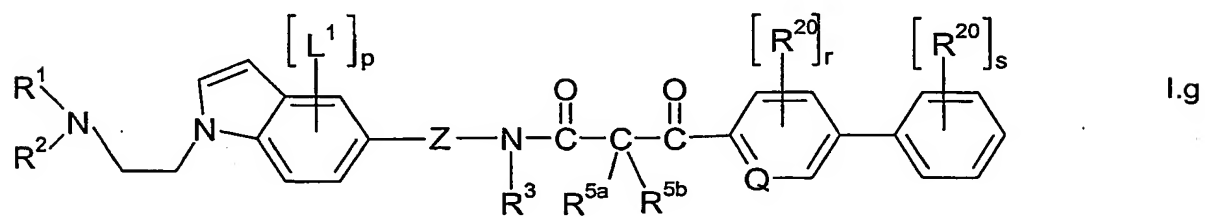
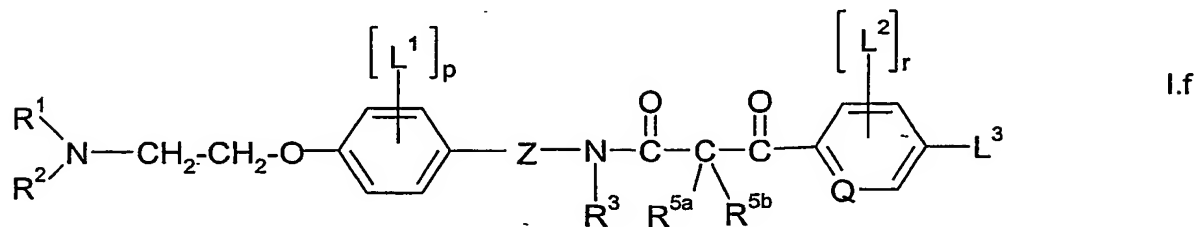
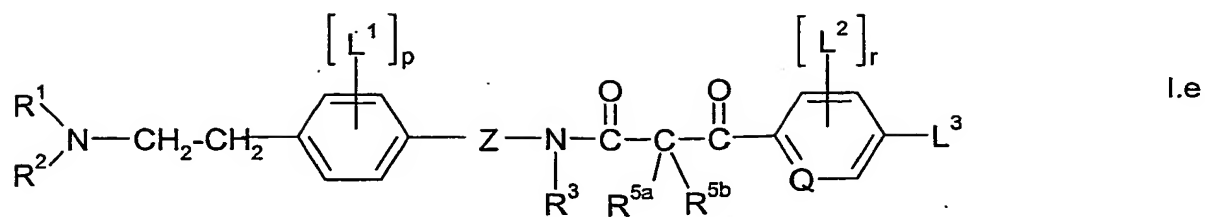
b den Wert 0 oder 1 besitzt.

5

Ganz besonders sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, in denen A, B, b, X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} und R^{5b} unabhängig voneinander eine oder mehrere der vorstehend genannten bevorzugten Bedeutungen aufweisen.

10 Bevorzugte Gruppen von Verbindungen gemäß dieser Erfindung lassen sich durch folgende Formeln, insbesondere I.a, I.b und I.c, beschreiben



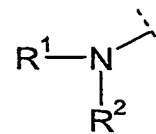


wobei die in den Formeln I.a bis I.j enthaltenen Brücken X in den Bedeutungen -CH₂-, -CH₂-CH₂- und -CH₂-CH₂-O- ein oder zwei Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁₋₃-Alkyl und C₃₋₅-Cycloalkyl aufweisen können, wobei zwei Alkyl-Substituenten unter Ausbildung einer C₃₋₆-Cycloalkyl-Gruppe miteinander verbunden sein können; besonders bevorzugt können die genannten Brücken X, insbesondere in der Bedeutung -CH₂-, einen oder zwei Methyl-Substituenten aufweisen, wobei zwei Methyl-Substituenten unter Ausbildung einer Cyclopropyl-Gruppe miteinander verbunden sein können; und

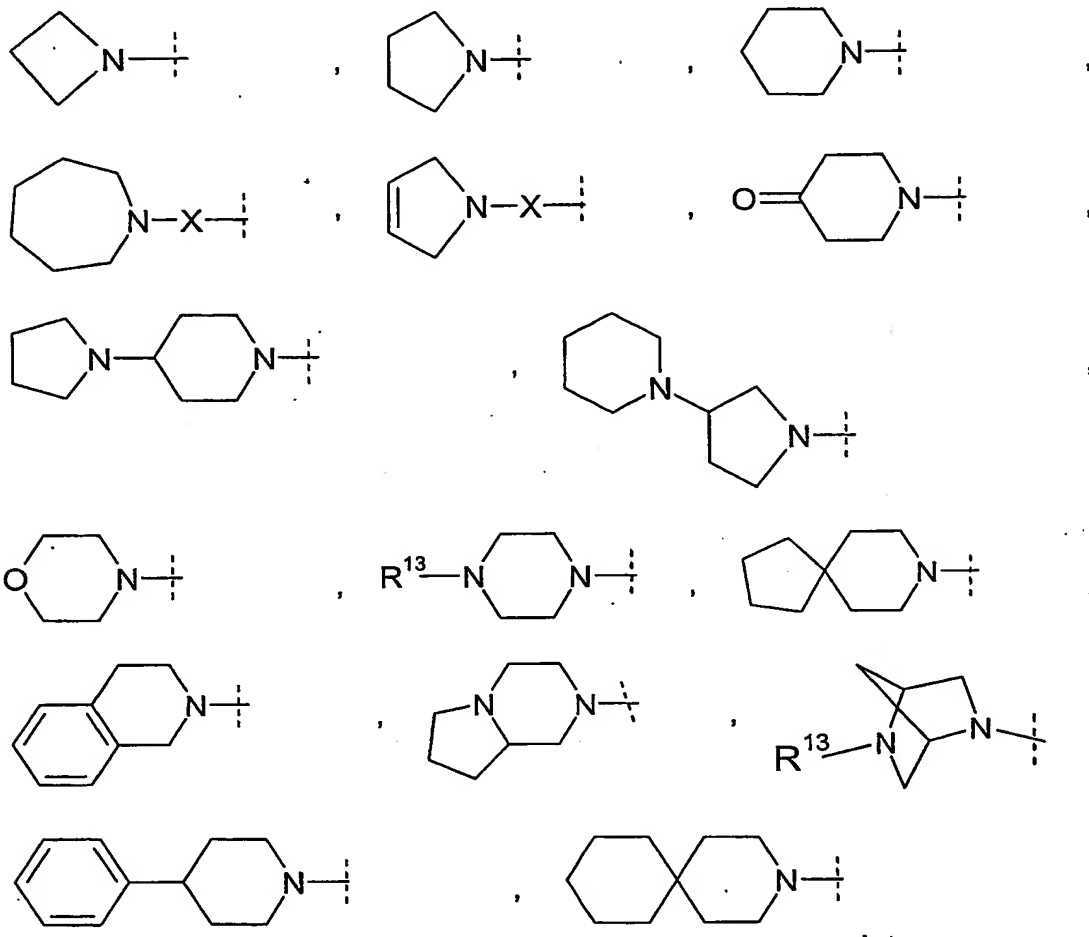
10 wobei L¹, L², L³, R¹, R², R³, R^{5a}, R^{5b} und R²⁰ die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen und mehrfach vorkommende Substituenten die gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können; insbesondere wobei

15 R¹, R² unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Tetrahydropyran-3- oder -4-yl, Tetrahydropyranyl-C₁₋₃-alkyl, Piperidin-3-yl oder -4-yl, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidin-3-yl oder -4-yl, Piperidiny-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidiny-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl, Pyridyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridyl-C₁₋₃-alkyl, Hydroxy-C₂₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₄-alkyl, Amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₄-alkyl- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₄-alkyl-, wobei Cycloalkyl-Ringe ein-, zwei- oder dreifach mit Substituenten ausgewählt aus Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkyloxy, insbesondere Hydroxy, Hydroxymethyl, Methyl und Methoxy substituiert sein können, und wobei C₂₋₄-Alkyl-Brücken in den Bedeutungen Hydroxy-C₂₋₄-alkyl- und C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₄-alkyl- zusätzlich einfach mit Hydroxy, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkyloxy, insbesondere Hydroxy, Hydroxymethyl, Methyl oder Methoxy substituiert sein können, und wobei Alkyl-Gruppen ein- oder mehrfach mit F und/oder einfach mit Cl substituiert sein können; R¹, R² unabhängig voneinander Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Hydroxy-propyl, 3-Hydroxypropyl, 2-Hydroxy-2-methyl-propyl, 2-Methoxyethyl, 3-Amino-propyl, Propen-3-yl, Propin-3-yl, Cyclopropyl, 20 Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, (1-Hydroxycyclopropyl)methyl, Phenyl, Pyridyl, Phenylmethyl, Pyridylmethyl, Tetrahydropyran-4-yl, N-Methyl-piperidin-4-yl, N-(Methylcarbonyl)-piperidin-4-yl oder N-(tert-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl, wobei Hydroxyalkyl-Gruppen zusätzlich mit Hydroxy substituiert sein können, und wobei einer der Reste R¹, R² auch H 25 bedeuten kann; oder

R^1 , R^2 sind derart miteinander verbunden, dass die Gruppe



eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln



besitzt, wobei in dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} und/oder ein H-Atom durch Cy in der Bedeutung C_{3-6} -Cycloalkyl, das ein- oder mehrfach mit R^{20} , insbesondere mit F, Hydroxy, C_{1-3} -Alkyl, CF_3 , C_{1-3} -Alkyloxy, OCF_3 oder Hydroxy- C_{1-3} -Alkyl, besonders bevorzugt mit F, Hydroxy, Methyl, Methoxy, CF_3 , OCF_3 oder Hydroxymethyl substituiert sein kann, ersetzt sein können, und

wobei der mit dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach an einem oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach

mit Nitro substituiert sein kann und

R^3 vorzugsweise H oder Methyl bedeutet,

5 R^{14} jeweils unabhängig voneinander F, Cl, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkyloxy, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl, Pyridylamino oder Aminocarbonyl bedeutet, wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F oder jeweils ein C-Atom einfach mit Cl substituiert sein kann; ganz besonders bevorzugt Methyl, Ethyl, Propyl,
10 Trifluormethyl, Hydroxy, Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl, 1-Hydroxy-1-methyl-ethyl, Methoxy, Ethoxy, Methoxymethyl, Pyridylamino oder Aminocarbonyl bedeutet; und

15 R^{13} H, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkylcarbonyl oder C_{1-4} -Alkyloxycarbonyl bedeutet; besonders bevorzugt H oder C_{1-3} -Alkyl bedeutet; und

Q CH oder N bedeutet, insbesondere CH bedeutet, wobei CH mit R^{20} substituiert sein kann,

20 L^1, L^2, L^3 jeweils unabhängig voneinander eine der zuvor für R^{20} angegebenen Bedeutungen aufweist, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Nitro bedeutet,

25 p den Wert 0 oder 1 besitzt,

r, s jeweils unabhängig voneinander den Wert 0, 1, 2 oder 3 besitzen, vorzugsweise 0, 1 oder 2, besonders bevorzugt 0 oder 1 bedeutet, und

30 wobei Z, R^{5a} , R^{5b} und R^{20} die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen und mehrfach vorkommende Substituenten die gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können, und insbesondere

35 Z eine Einfachbindung oder $-CH_2-CH_2-$ bedeutet, besonders bevorzugt eine Einfachbindung bedeutet,

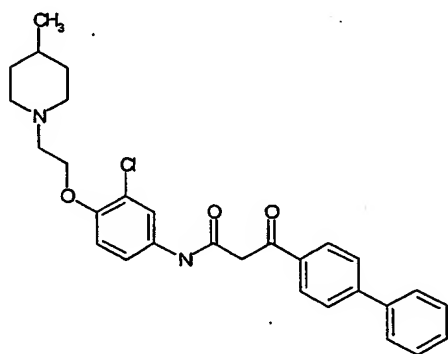
R^{5a}, R^{5b} unabhängig voneinander H, F, Cl, Methyl oder Ethyl, besonders bevorzugt H, bedeuten,

R^{20} jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkynyl, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-carbonyl- und Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl- bedeutet,

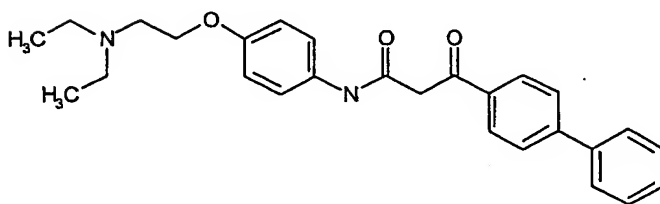
besonders bevorzugt ist R^{20} ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy; ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkynyl, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- und C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl-.

Die in dem experimentelle Teil aufgeführten Verbindungen sind erfindungsgemäß bevorzugt.

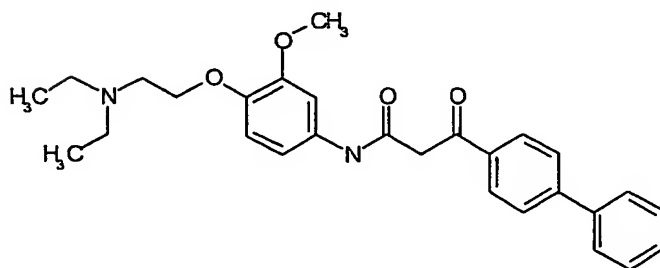
Nachfolgend werden besonders bevorzugte Verbindungen angegeben:



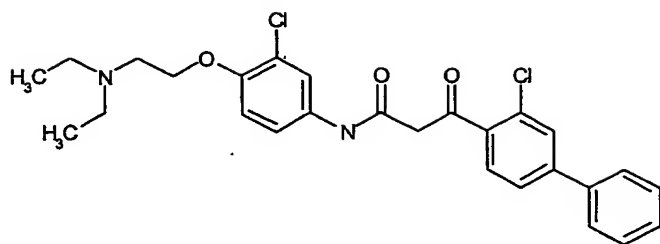
A.1



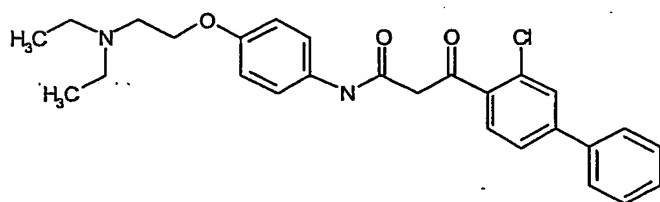
A.2



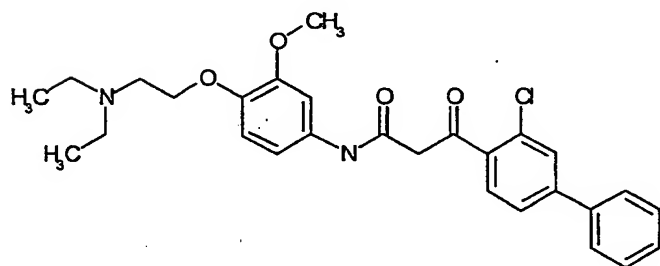
A.3



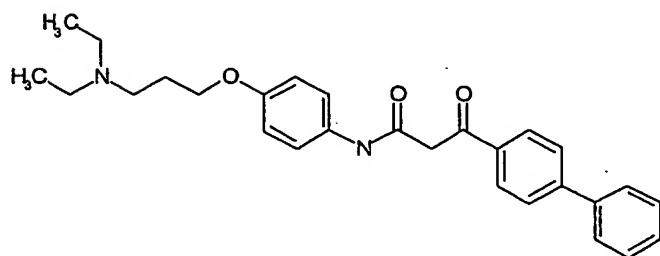
A.4



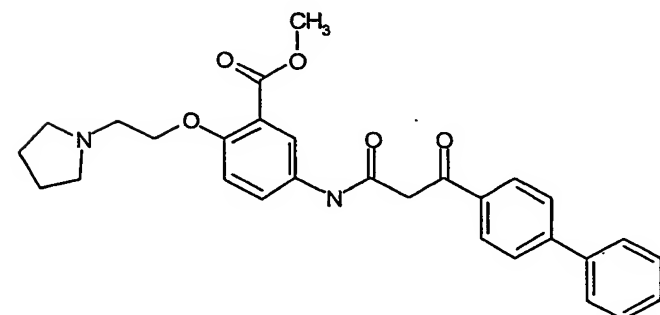
A.5



A.6

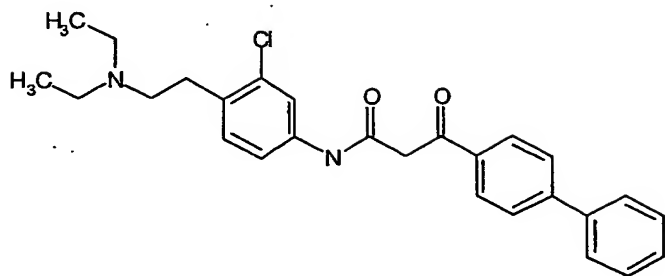


A.7

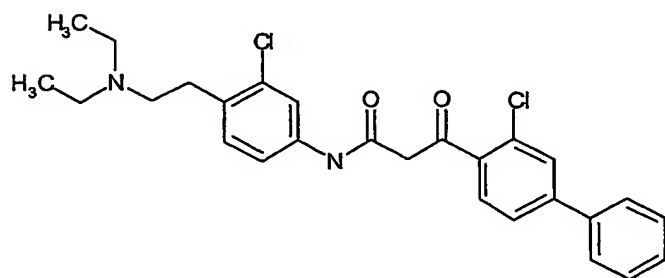


A.8

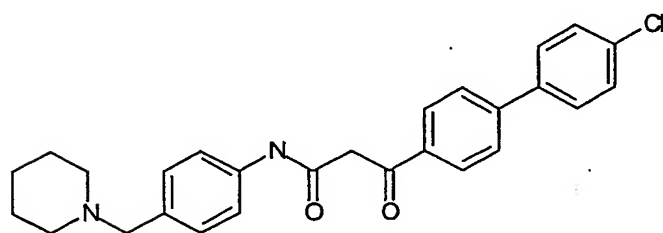
48



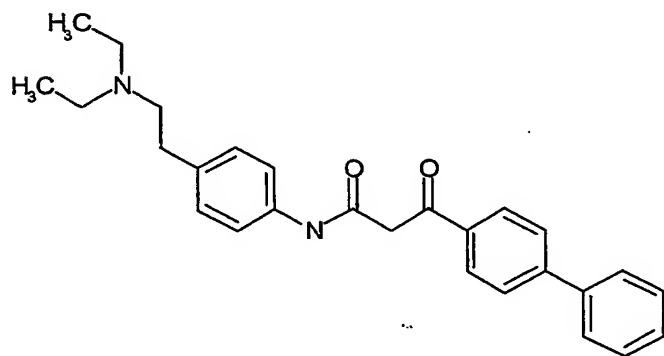
A.9



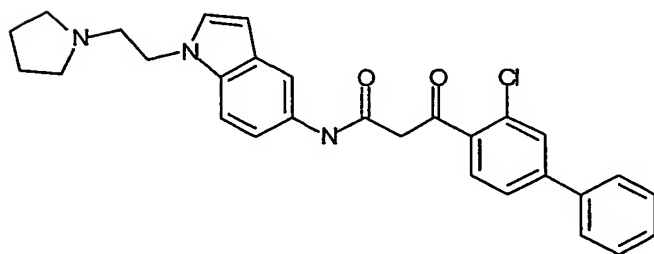
A.10



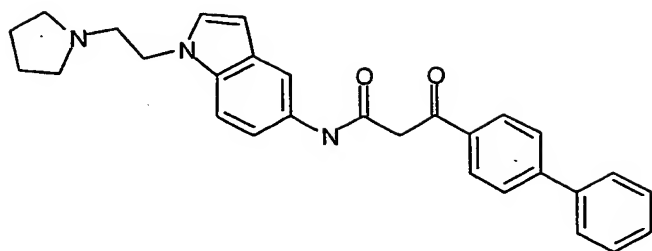
A.11



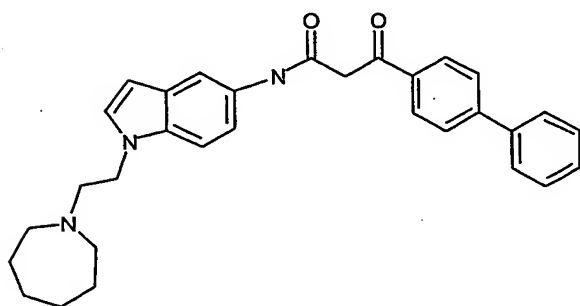
A.12



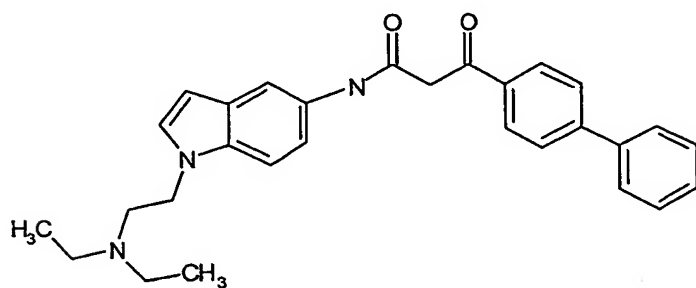
A.13



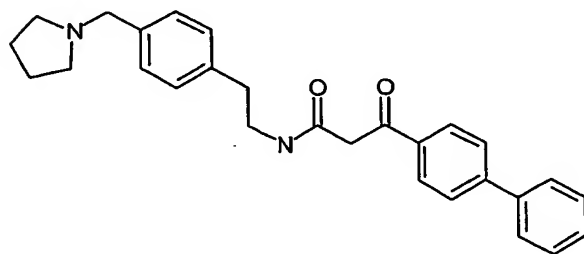
A.14



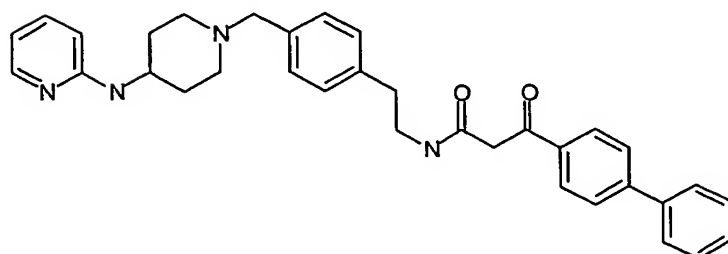
A.15



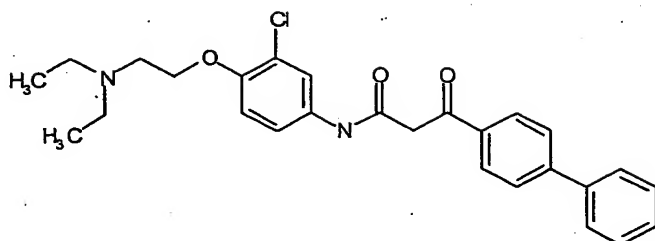
A.16



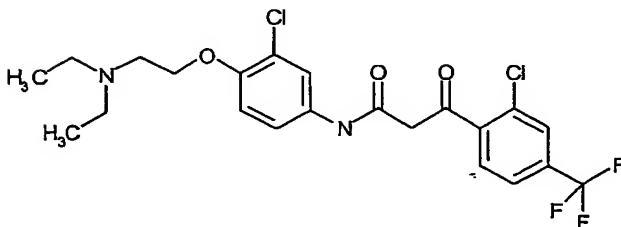
A.17



A.18



A.19



A.20

Im folgenden werden Begriffe, die zuvor und nachfolgend zur Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, näher definiert.

- 5 Die Bezeichnung Halogen bezeichnet ein Atom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br und I, insbesondere F, Cl und Br.

- 10 Die Bezeichnung C_{1-n} -Alkyl, wobei n einen Wert von 3 bis 8 besitzt, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, tert-Pentyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, etc..

- 15 Die Bezeichnung C_{1-n} -Alkylen, wobei n einen Wert von 1 bis 8 besitzen kann, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylen ($-CH_2-$), Ethylen ($-CH_2-CH_2-$), 1-Methyl-ethylen ($-CH(CH_3)-CH_2-$), 1,1-Dimethyl-ethylen ($-C(CH_3)_2-CH_2-$), n-Prop-1,3-ylen ($-CH_2-CH_2-CH_2-$), 1-Methylprop-1,3-ylen ($-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$), 2-Methylprop-1,3-ylen ($-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$), etc., sowie die entsprechenden spiegelbildlichen Formen.

- 20 Der Begriff C_{2-n} -Alkenyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer C=C-Doppelbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, iso-Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl etc..
- 25

Der Begriff C_{2-n} -Alkynyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer $C\equiv C$ -Dreifachbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, iso-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 2-Methyl-1-propinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl-, 5-Hexinyl etc..

Der Begriff C_{1-n} -Alkoxy bezeichnet eine C_{1-n} -Alkyl-O-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy, iso-Pentoxy, neo-Pentoxy, tert-Pentoxy, n-Hexoxy, iso-Hexoxy etc..

Der Begriff C_{1-n} -Alkylthio bezeichnet eine C_{1-n} -Alkyl-S-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, iso-Propylthio, n-Butylthio, iso-Butylthio, sec-Butylthio, tert-Butylthio, n-Pentylthio, iso-Pentylthio, neo-Pentylthio, tert-Pentylthio, n-Hexylthio, iso-Hexylthio, etc..

Der Begriff C_{1-n} -Alkylcarbonyl bezeichnet eine C_{1-n} -Alkyl-C(=O)-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, iso-Propylcarbonyl, n-Butylcarbonyl, iso-Butylcarbonyl, sec-Butylcarbonyl, tert-Butylcarbonyl, n-Pentylcarbonyl, iso-Pentylcarbonyl, neo-Pentylcarbonyl, tert-Pentylcarbonyl, n-Hexylcarbonyl, iso-Hexylcarbonyl, etc..

Der Begriff C_{3-n} -Cycloalkyl bezeichnet eine gesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische, vorzugsweise monocarbocyclische Gruppe mit 3 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclododecyl, Bicyclo[3.2.1.]octyl, Spiro[4.5]decyl, Norpinyl, Norbonyl, Norcaryl, Adamantyl, etc..

Der Begriff C_{5-n} -Cycloalkenyl bezeichnet eine einfach ungesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische Gruppe mit 5 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl, etc..

Der Begriff C_{3-n} -Cycloalkylcarbonyl bezeichnet eine C_{3-n} -Cycloalkyl-C(=O)-Gruppe, worin C_{3-n} -Cycloalkyl wie oben definiert ist.

Der Begriff Aryl bezeichnet ein carbocyclisches, aromatisches Ringsystem, wie beispielsweise Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl, Fluorenyl, Indenyl, Pentalenyl, Azulenyl, Biphenylenyl, etc.. Eine besonders bevorzugte Bedeutung von "Aryl" ist Phenyl.

5

Der Begriff Cyclo- C_{3-7} -alkylenimino- bezeichnet einen 4- bis 7-gliedrigen Ring, der 3 bis 7 Methylen-Einheiten sowie eine Imino-Gruppe aufweist, wobei die Bindung zum Rest des Moleküls über die Imino-Gruppe erfolgt.

- 10 Der Begriff Cyclo- C_{3-7} -alkylenimino-carbonyl bezeichnet einen zuvor definierten Cyclo- C_{3-7} -alkylenimino-Ring, der über die Imino-Gruppe mit einer Carbonyl-Gruppe verbunden ist.

Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff Heteroaryl bezeichnet ein heterocyclisches, aromatisches Ringsystem, das neben mindestens einem C-Atom ein oder mehrere

- 15 Heteroatome ausgewählt aus N, O und/oder S umfasst. Beispiele solcher Gruppen sind Furanyl, Thiophenyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,3,5-Triazolyl, Pyranlyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl,
- 20 Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl (Thianaphthenyl), Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Purinyl, Chinazolinyl, Chinoziliny, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinoxaliny, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Azepinyl, Diazepinyl, Acridinyl, etc.. Der Begriff Heteroaryl umfasst auch die partiell hydrierten Vertreter heterocyclischer, aromatischer Ringsysteme,
- 25 insbesondere der oben aufgeführten Ringsysteme. Beispiele solcher partiell hydrierten Heterocyclen sind 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Pyrolinyl, Pyrazolinyl, Indolinyl, Oxazolidinyl, Oxazolinyl, Oxazepinyl, etc.. Besonders bevorzugt bedeutet Heteroaryl ein heteroaromatisches mono- oder bicyclisches Ringsystem.

- 30 Begriffe, wie C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-n} -alkyl, Aryl- C_{1-n} -alkyl, Heteroaryl- C_{1-n} -alkyl, etc. bezeichnen C_{1-n} -Alkyl, wie oben definiert, das mit einer C_{3-7} -Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroaryl-Gruppe substituiert ist.

Manche der zuvor angeführten Begriffe können mehrfach in der Definition einer Formel oder

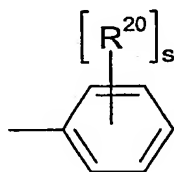
35 Gruppe verwendet werden und besitzen jeweils unabhängig voneinander eine der angegebenen Bedeutungen.

Der Begriff "ungesättigt", beispielsweise in "ungesättigte carbocyclische Gruppe" oder "ungesättigte heterocyclische Gruppe", wie er insbesondere in der Definition der Gruppe Cy verwendet wird, umfasst neben den einfach oder mehrfach ungesättigten Gruppen auch die entsprechenden vollständig ungesättigten Gruppen, insbesondere jedoch die ein- und zweifach ungesättigten Gruppen.

Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff "gegebenenfalls substituiert" bedeutet, dass die so bezeichnete Gruppe entweder unsubstituiert oder ein- oder mehrfach mit den angegebenen Substituenten substituiert ist. Falls die betreffende Gruppe mehrfach substituiert ist, so können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

Die vorstehend und nachfolgend verwendete Schreibweise, bei der in einer cyclischen Gruppe eine Bindung eines Substituenten zur Mitte dieser cyclischen Gruppe hin dargestellt ist, bedeutet, sofern nicht anders angegeben, dass dieser Substituent an jede freie, ein H-Atom tragende Position der cyclischen Gruppe gebunden sein kann.

So kann in dem Beispiel



der Substituent R^{20} im Fall $s = 1$ an

jede der freien Positionen des Phenylrings gebunden sein; im Fall $s = 2$ können unterschiedlich voneinander ausgewählte Substituenten R^{20} an unterschiedliche, freie Positionen des Phenylrings gebunden sein.

- Das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom (Imino- oder Amino-Gruppe) kann jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein. Unter einem von einem N-Atom in-vivo abspaltbaren Rest versteht man beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C_{1-16} -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C_{1-16} -Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl- C_{1-6} -alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylsulfonyl- C_{2-4} -alkoxycarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-4} -alkoxy- C_{2-4} -alkoxycarbonyl- oder $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$ -Gruppe, in der

R_e eine C_{1-8} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

R_f ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

5

R_g ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O$ -Gruppe, in der R_e bis R_g wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

10

wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in Betracht kommt, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

15

Die zuvor beschriebenen Reste und Substituenten können in der beschriebenen Weise ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein. Bevorzugte fluorierte Alkylreste sind Fluormethyl, Difluormethyl und Trifluormethyl. Bevorzugte fluorierte Alkoxyreste sind Fluormethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy. Bevorzugte fluorierte Alkylsulfinyl- und Alkylsulfonylgruppen sind Trifluormethylsulfinyl und Trifluormethylsulfonyl.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.

25

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind unter Anwendung im Prinzip bekannter Syntheseverfahren erhältlich. Bevorzugt werden die Verbindungen in analoger Anwendung zu den nachfolgend näher erläuterten Herstellungsverfahren erhalten, die ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung darstellen. Nachfolgend verwendete Abkürzungen sind in der Einleitung zum experimentellen Teil definiert oder dem Fachmann als solche geläufig.

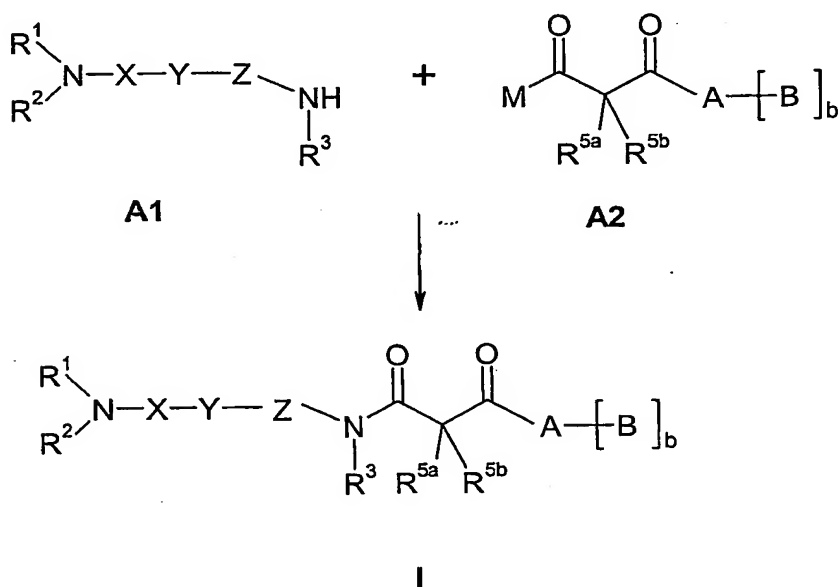
35

Enthalten nachfolgend aufgeführte Ausgangsstoffe oder Zwischenprodukte Reste R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, Z, A oder B mit Aminfunktionen, so werden diese vorzugsweise in geschützter Form,

beispielsweise mit einer Boc-, Fmoc- oder Cbz-Schutzgruppe, eingesetzt und am Ende der Reaktionen nach Standardmethoden freigesetzt.

Syntheschema A:

5



Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I werden gemäß Syntheschema A durch Umsetzung eines Amins der Formel A1 mit einer Carbonsäure oder einem

- 10 Carbonsäurederivat der Formel A2 unter Einsatz dem Fachmann bekannter Amid-Syntheseverfahren erhalten. In dem Carbonsäurederivat A2 besitzt der Rest M vorzugsweise eine Bedeutung ausgewählt aus OH, Cl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkylthio, C_{1-6} -Alkyl-COO-, etc..

Vorzugsweise wird hierbei die Carbonsäure-Verbindung der Formel A2 (M = OH) mit

- 15 mindestens einem Peptidkupplungsreagenz, wie beispielsweise TBTU, in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch umgesetzt und anschließend die Reaktionsmischung mit der Amin-Verbindung der Formel A1 weiter umgesetzt, wobei die mindestens eine Base vor und/oder nach der Umsetzung der Carbonsäure-Verbindung mit TBTU der Reaktionsmischung hinzugegeben wird. Das Peptidkupplungsreagenz, wie TBTU, 20 wird im Verhältnis zur Carbonsäure A2 vorteilhaft äquimolar oder im Überschuss, bevorzugt äquimolar bis 50 mol% Überschuss, eingesetzt wird. Alternativ kann die Umsetzung auch in Gegenwart einer zum TBTU äquimolaren Menge an HOBt durchgeführt werden. Vorteilhaft wird die Carbonsäure der Formel A2 mit TBTU sowie anschließend diese Reaktionsmischung mit der Amin-Verbindung der Formel A1 in einem molaren Verhältnis der

Carbonsäure-Verbindung der Formel A2 : Amin-Verbindung der Formel A1 : TBTU : Base von $1 \pm 0,25 : 1 \pm 0,25 : 1 \pm 0,25 : 1$ bis 4 eingesetzt.

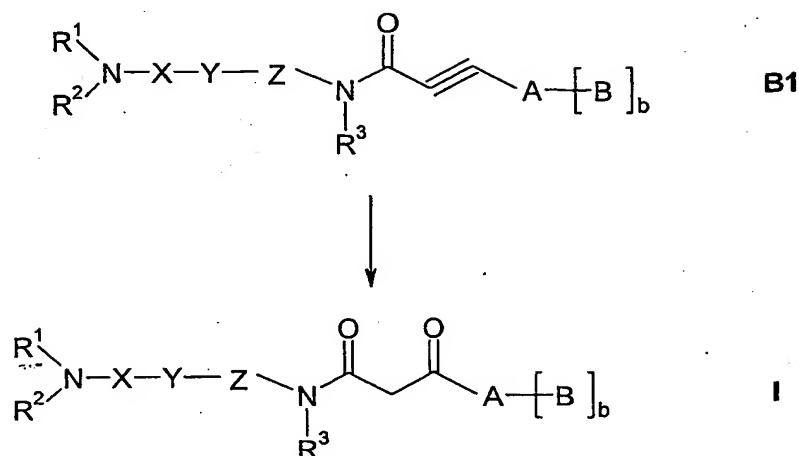
5 Anstatt einer Carbonsäure können auch die entsprechenden aktivierten Carbonsäure-Derivate, wie beispielsweise Ester, ortho-Ester, Carbonsäurechloride oder Anhydride, zum Einsatz kommen.

10 Geeignete Basen sind insbesondere tertiäre Amine wie Triethylamin oder Hünigbase sowie Alkalicarbonat, beispielsweise Kaliumcarbonat. Die Reaktionen erfolgen in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, wobei bevorzugt DMF und/oder THF verwendet wird. Die Carbonsäure bzw. das Carbonsäurederivat (A2) und das Amin (A1) werden bevorzugt in einem molaren Verhältnis von 1,5:1 bis 1:1,5 eingesetzt. Die Umsetzung erfolgt vorteilhaft in einem Zeitraum von 1 bis 24 Stunden in einem Temperaturbereich von 0°C bis 120 °C, bevorzugt 20°C bis 80 °C.

15 Falls eine Aktivierung der Carbonsäure-Verbindung A2 ($M = OH$) gewünscht wird, kann diese vorteilhaft über ein gemischtes Anhydrid erfolgen. Das gemischte Anhydrid der jeweiligen Carbonsäure A2 wird bevorzugt durch Reaktion der Carbonsäure mit einem Überschuss Chlorameisensäure-alkylester, bevorzugt Chlorameisensäure-isopropylester in einem 20 molaren Verhältnis von 1:1 bis 1:1,2, hergestellt. Als Basen werden bevorzugt tertiäre Amine, beispielsweise N-Methylmorpholin, verwendet, die äquimolar zum jeweiligen Chlorameisensäure-alkylester eingesetzt werden.

25 Die Umsetzung wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie THF bei Temperaturen zwischen -20 °C und 20 °C, insbesondere von -15 bis 0°C, durchgeführt und erfolgt in einem Zeitraum von 10 bis 2400 Minuten.

30 Das so erhaltene gemischte Anhydrid wird bevorzugt ohne weitere Reinigung mit einer Amin-Verbindung (A1) umgesetzt. Die Amin-Verbindung (A1) wird im Überschuss zum jeweiligen Carbonsäurederivat (A2), bevorzugt 5-10 mol% Überschuss, eingesetzt. Die Umsetzung wird beispielsweise bei 0°C bis 60°C in einem Zeitraum von 1 bis 4 Stunden durchgeführt.

Syntheschema B1:

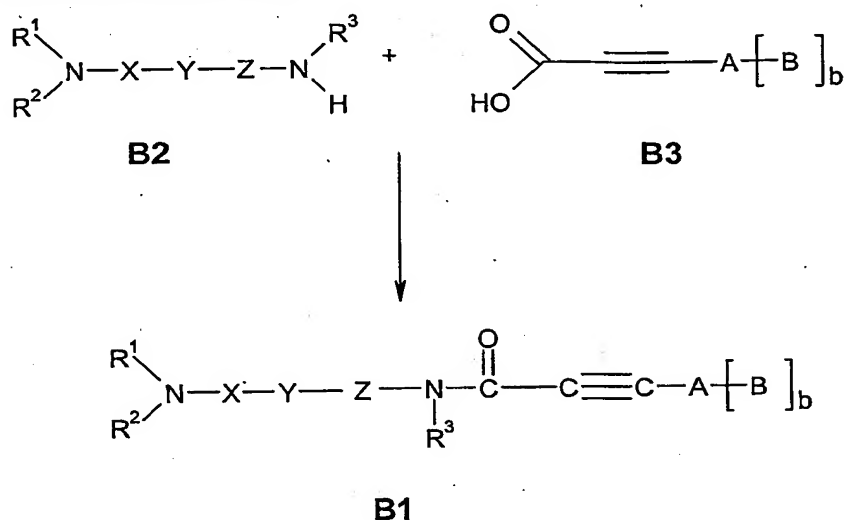
- 5 Alternativ werden erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I gemäß Syntheschema B1 durch Hydrolyse der Dreifachbindung des Propinsäureamids der Formel B1 erhalten. Die Hydrolyse des Propinsäureamids zum entsprechenden β -Ketoamid wird durch Zugabe einer Säure oder Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines aktivierenden Nucleophils durchgeführt. Hierfür geeignete Säuren sind insbesondere starke anorganische oder
- 10 organische Säuren, wie beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Oxalsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure. Geeignete Basen sind insbesondere Alkalihydroxide, -carbonate oder -acetate, wie beispielsweise Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Natriumacetat oder Kaliumcarbonat, oder auch wäßrige Lösungen von sekundären oder tertiären Aminen, wie beispielsweise
- 15 Triethylamin, Piperidin, Morpholin, Diisopropylethylamin oder Diethylamin. Die Säure bzw. Base wird vorteilhaft im molaren Überschuss im Vergleich zum Propinsäureamid eingesetzt.

- Als aktivierendes Nucleophil kommen insbesondere sekundäre Amine, wie beispielsweise
- 20 Piperidin, Morpholin oder Diethylamin oder Thiole, wie beispielsweise Ethanthiol oder Thiophenol, oder Phosphine, wie beispielsweise Triphenylphosphin oder Tributylphosphin in Frage.

- Die Umsetzung wird vorteilhaft in einem geeigneten Lösungsmittel oder
- 25 Lösungsmittelgemisch, etwa in Alkoholen, wie beispielsweise in Ethanol, oder in Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Acetonitril, gegebenenfalls jeweils unter Zugabe geringer Mengen Wassers, insbesondere kleiner gleich 10 Vol-% bezogen auf das Volumen an Lösungsmittel, bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, vorzugsweise im Bereich der

Siedetemperatur des Lösungsmittels, durchgeführt. Geeignete Reaktionszeiten liegen üblicherweise im Bereich von 1 bis 24 Stunden.

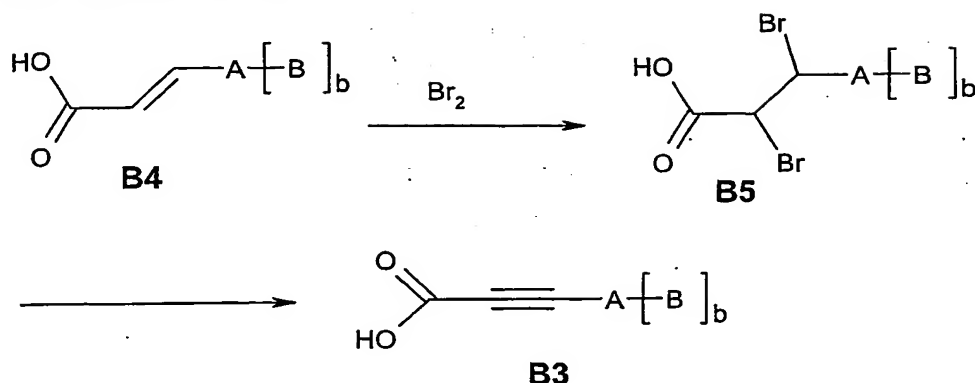
Syntheschema B2:



5

Verbindungen der Formel B1 können durch Reaktion einer Amin-Verbindung der allgemeinen Formel B2 mit einer Propinsäure-Verbindung der allgemeinen Formel B3 in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise DMF, THF, Dioxan, Acetonitril oder Toluol in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Triethylamin und von Aktivierungsreagenzien wie zum Beispiel CDI, TBTU oder DCC erhalten werden. Anstelle der Verbindung B3 kann auch das Carbonsäurechlorid oder ein gemischtes Anhydrid der Verbindung B3 verwendet werden. Die im Zusammenhang mit dem Syntheschema A beschriebenen Amidknüpfungsverfahren können auch hier zu Anwendung kommen.

15

Syntheschema B3:

Eine Verbindung der allgemeinen Formel B3 kann auch hergestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel B5 in einem organischen Lösungsmittel wie

- 5 beispielsweise Dioxan, Ethanol oder THF mit oder ohne Zusatz von Wasser mit einer Base wie Kaliumtertiärbutylat, Natriumhydroxid oder Natriummethylat bei Temperaturen von 0 °C bis 150 °C umsetzt. Es ist aber auch möglich, für diese Umsetzung eine Verbindung der allgemeinen Formel B5 mit Pyridin oder Chinolin bei Temperaturen von 0 °C bis 150 °C zur Reaktion zu bringen. Eine Verbindung der allgemeinen Formel B5 erhält man durch
- 10 Bromierung einer Verbindung der allgemeinen Formel B4 in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrachlorkohlenstoff bei Temperaturen zwischen -20 °C bis 100 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 °C und Raumtemperatur.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind vorteilhaft auch nach den in den nachfolgenden

15 Beispielen beschriebenen Verfahren zugänglich, wobei diese hierzu auch mit dem Fachmann beispielsweise aus der Literatur bekannten Verfahren kombiniert werden können.

Stereoisomere Verbindungen der Formel (I) lassen sich prinzipiell nach üblichen Methoden trennen. Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer

20 unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt

25 beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die Diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Camphersulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base,

beispielsweise mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin, (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin oder (*S*)-Brucin, entstehen.

5 Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise
10 im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung
15 in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

Jeweils nur das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel (I) fallender diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (*R*)- bzw. (*S*)-
20 konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

Wie vorstehend genannt, können die Verbindungen der Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch und pharmakologisch verträglichen Salze überführt werden. Diese Salze können einerseits als
25 physiologisch und pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) mit anorganischen oder organischen Säuren vorliegen. Andererseits kann die Verbindung der Formel (I) im Falle von acidisch gebundenem Wasserstoff durch Umsetzung mit anorganischen Basen auch in physiologisch und pharmakologisch verträgliche Salze mit Alkali- oder Erdalkalimetallkationen als Gegenion überführt werden. Zur Darstellung der
30 Säureadditionssalze kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden. Zur Darstellung der Alkali- und Erdalkalimetallsalze der
35 Verbindung der Formel (I) mit acidisch gebundenem Wasserstoff kommen vorzugsweise die Alkali- und Erdalkalihydroxide und -hydride in Betracht, wobei die Hydroxide und Hydride der

Alkalimetalle, besonders des Natriums und Kaliums bevorzugt, Natrium- und Kaliumhydroxid besonders bevorzugt sind.

- Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, besitzen eine Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors, insbesondere des MCH-1 Rezeptors, und zeigen gute Affinitäten in MCH-Rezeptorbindungsstudien. Pharmakologische Testsysteme für MCH-antagonistische Eigenschaften werden im nachfolgenden experimentellen Teil beschrieben.
- 10 Als Antagonisten des MCH-Rezeptors sind die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft als pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten geeignet, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen. Generell weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale Absorbierbarkeit und intracerebrale
- 15 Transitivität, insbesondere Hirngängigkeit, auf.

- Daher sind MCH-Antagonisten, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung aufweisen, besonders bei Säugetieren, wie beispielsweise Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Hasen, Hunden, Katzen, Schafen, Pferden, Schweinen, Rindern, Affen
- 20 sowie Menschen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet.

- Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, sind insbesondere metabolische Störungen, wie beispielsweise Adipositas, und Essstörungen, wie beispielsweise Bulimie, einschließlich Bulimie nervosa. Die Indikation Adipositas umfasst vorallem exogener Adipositas, hyperinsulinärer Adipositas, hyperplasmischer Adipositas, hyperphysealer Adipositas, hypoplasmischer Adipositas, hypothyroider Adipositas, hypothalamischer Adipositas, symptomatischer Adipositas,
- 25
- 30 infantiler Adipositas, Oberkörperadipositas, alimentärer Adipositas, hypogonadaler Adipositas, zentraler Adipositas. Des weiteren sind in diesem Indikationsumfeld auch Cachexia, Anorexie und Hyperphagia zu nennen.

- Erfindungsgemäße Verbindungen können insbesondere geeignet sein, den Hunger zu
- 35 reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen.

Darüber hinaus können zu den Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, auch Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionale Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen,

- 5 Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch als Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung weiterer Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere solcher die mit

- 10 Adipositas einhergehen, wie beispielsweise von Diabetes, Diabetes mellitus, insbesondere Typ II Diabetes, Hyperglykämie, insbesondere chronischer Hyperglykämie, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, etc., Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere
15 Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.

Erfindungsgemäße MCH Antagonisten und Formulierungen können vorteilhaft in Kombination mit einer alimentären Therapie, wie beispielsweise einer alimentären Diabetes-Therapie, und Übung eingesetzt werden.

20

Ein weiteres Indikationsgebiet, für das die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft geeignet sind, ist die Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, wobei die überaktive Blase und der Harndrang mit oder nicht mit benigner

- 25 Prostatahyperplasie in Verbindung zu stehen brauchen.

Allgemein sind die erfindungsgemäßen Verbindungen potentiell geeignet, Abhängigkeiten, wie beispielsweise Alkohol- und/oder Nikotinabhängigkeit, und/oder Entzugssymptome, wie beispielsweise eine Gewichtszunahme bei der Nikotinentwöhnung von Rauchern,

- 30 vorzubeugen und/oder zu behandeln. Unter "Abhängigkeit" wird hier allgemein ein unwiderstehlicher Drang, ein Suchtmittel einzunehmen und/oder bestimmte Handlungen auszuführen, insbesondere um entweder ein Gefühl des Wohlbefindens zu erzielen oder um Missempfindungen auszuschalten, verstanden. Insbesondere wird hier unter "Abhängigkeit" eine Suchtmittel-Abhängigkeit verstanden. Unter "Entzugssymptomen" werden hier
35 allgemein Symptome verstanden, die beim Entzug von Suchtmitteln bei von einer oder mehreren solcher Suchtmitteln abhängigen Patienten auftreten oder auftreten können. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere potentiell als Wirkstoffe zur

Reduzierung oder zum Beenden des Konsums von Tabak, zur Behandlung oder Vorbeugung einer Nikotin-Abhängigkeit und/oder zur Behandlung oder Vorbeugung von Nikotin Entzugssymptomen, zur Reduzierung des Verlangens nach Tabak und/oder Nikotin und allgemein als Mittel gegen das Rauchen geeignet. Weiterhin können die erfindungs-
5 gemäßen Verbindungen nützlich sein, um der bei der Nikotinentwöhnung von Rauchern typischen Gewichtszunahme vorzubeugen oder diese zumindest zu reduzieren. Die Substanzen können weiterhin als Wirkstoffe geeignet sein, die das Verlangen auf und/oder einen Rückfall in eine Abhängigkeit von Suchtmitteln verhindern oder zumindest reduzieren. Unter Suchtmittel werden insbesondere aber nicht ausschließlich psycho-motorisch aktive
10 Substanzen, wie Betäubungsmittel oder Rauschdrogen, insbesondere Alkohol, Nikotin, Kokain, Amphetamin, Opiate, Benzodiazepine und Barbiturate verstanden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subcutaner Gabe 0,001 bis 30 mg/kg
15 Körpergewicht, vorzugsweise 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0,01 bis 50 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht, jeweils einmal bis dreimal täglich.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel
20 I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie sie nachfolgend näher beschrieben werden, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol,
25 Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Granulate, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Inhalationsaerosole, Salben, Suppositorien einarbeiten.

30 Neben Arzneimitteln umfasst die Erfindung auch Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Amid-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen. Solche Zusammensetzungen können beispielsweise auch Lebensmittel, die fest oder flüssig sein können, sein, in die die erfindungsgemäße Verbindung eingearbeitet ist.

35

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen als weitere Wirksubstanzen insbesondere solche in Betracht, die beispielsweise die therapeutische Wirksamkeit eines

erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten im Hinblick auf eine der genannten Indikationen verstärken und/oder die eine Reduzierung der Dosierung eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten erlauben. Vorzugsweise sind ein oder mehrere weiteren Wirksubstanzen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- 5 - Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes,
- Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- 10 - Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen.

- 15 Nachfolgend werden die zuvor genannten Wirkstoffklassen anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiele von Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes sind Insulin Sensibilisatoren, Insulin Sekretionsbeschleuniger, Biguanide, Insuline, α -Glucosidase Inhibitoren, β 3 Adreno
20 Rezeptor Agonisten.

- Insulin Sensibilisatoren umfassen Glitazone, insbesondere Pioglitazone und seine Salze (vorzugsweise Hydrochloride), Troglitazone, Rosiglitazone und seine Salze (vorzugsweise Maleate), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-
25 1258, KRP-297, R-119702, GW-1929.

- Insulin Sekretionsbeschleuniger umfassen Sulfonylharnstoffe, wie beispielsweise Tolbutamide, Chlorpropamide, Tolzamide, Acetohexamide, Glyclopypyramide und seine Ammonium-Salze, Glibenclamide, Gliclazide, Glimepiride. Weitere Beispiele von
30 Insulin Sekretionsbeschleunigern sind Repaglinide, Nateglinide, Mitiglinide (KAD-1229), JTT-608.

Biguanide umfassen Metformin, Buformin, Phenformin.

- 35 Insuline umfassen aus Tieren, insbesondere Rindern oder Schweinen, gewonnene Insuline, halbsynthetische Human-Insuline, die enzymatisch aus tierisch gewonnenem Insulin synthetisiert werden, Human-Insulin, das gentechnologisch, beispielsweise aus

Escherichia coli oder Hefen, erhalten wird. Ferner wird als Insulin Insulin-Zink (enthaltend 0,45 bis 0,9 Gewichtsprozent Zink) und Protamin-Insulin-Zink erhältlich aus Zinkchlorid, Protaminsulfat und Insulin, verstanden. Darüber hinaus kann Insulin aus Insulin-Fragmenten oder Derivaten (beispielsweise INS-1, etc.) erhalten werden.

Insulin kann auch unterschiedliche Arten umfassen, beispielsweise bezüglich der Eintrittszeit und Dauer der Wirkung ("ultra immediate action type", "immediate action type", "two phase type", "intermediate type", "prolonged action type", etc.), die in Abhängigkeit vom pathologischen Zustand der Patienten ausgewählt werden.

α -Glucosidase Inhibitoren umfassen Acarbose, Voglibose, Miglitol, Emiglitate.

β 3 Adreno Rezeptor Agonisten umfassen AJ-9677, BMS-196085, SB-226552, AZ40140.

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes umfassen Ergoset, Pramlintide, Leptin, BAY-27-9955 sowie Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Sorbitol Dehydrogenase Inhibitoren, Protein Tyrosin Phosphatase 1B Inhibitoren, Dipeptidyl Protease Inhibitoren, Glipizid, Glyburide.

Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen beispielsweise Aldose Reduktase Inhibitoren, Glykations Inhibitoren, Protein Kinase C Inhibitoren, DPPIV Blocker, GLP-1 oder GLP-1 Analoge, SGLT-2 Inhibitoren.

Aldose Reduktase Inhibitoren sind beispielsweise Tolrestat, Epalrestat, Imirestat, Zenarestat, SNK-860, Zopolrestat, ARI-50i, AS-3201.

Ein Beispiel eines Glykations Inhibitors ist Pimagedin.

Protein Kinase C Inhibitoren sind beispielsweise NGF, LY-333531.

DPPIV Blocker sind beispielsweise LAF237 (Novartis), MK431 (Merck) sowie 815541, 823093 und 825964 (alle GlaxoSmithkline).

GLP-1 Analoge sind beispielsweise Liraglutide (NN2211) (NovoNordisk), CJC1131 (Conjuchem), Exenatide (Amylin).

SGLT-2 Inhibitoren sind beispielsweise AVE-2268 (Aventis) und T-1095 (Tanabe, Johnson&Johnson).

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer
5 Komplikationen umfassen Alprostadil, Thiapride Hydrochlorid, Cilostazol, Mexiletine Hydrochlorid, Ethyl eicosapentate, Memantine, Pimagedine (ALT-711).

Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten,
umfassen Lipase Inhibitoren und Anorektika.

10 Ein bevorzugtes Beispiel eines Lipase Inhibitors ist Orlistat.

Beispiele bevorzugter Anorektika sind Phentermin, Mazindol, Fluoxetine, Sibutramine,
Baibamine, (S)-Sibutramine, SR-141716, NGD-95-1.

15 Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas umfassen Lipstatin.

20 Ferner werden für die Zwecke dieser Anmeldung zu der Wirkstoffgruppe der Anti-Adipositas-Wirkstoffe auch die Anorektika gezählt, wobei die β_3 Agonisten, thyromimetische Wirkstoffe und NPY Antagonisten hervorzuheben sind. Der Umfang der hierbei als bevorzugte Anti-Adipositas oder anorektische Wirkstoffe in Frage kommenden Substanzen wird durch folgende weitere Liste beispielhaft angegeben:
25 Phenylpropanolamin, Ephedrin, Pseudoephedrin, Phentermin, ein Cholecystokin-A (nachfolgend als CCK-A bezeichnet) Agonist, ein Monoamin Wiederaufnahme (reuptake)-Inhibitor (wie beispielsweise Sibutramine), ein sympathomimetischer Wirkstoff, ein serotonerger Wirkstoff (wie beispielsweise Dexfenfluramine, Fenfluramine, ein 5-HT_{2C} Agonist wie BVT.933 oder APD356, oder Duloxetine), ein Dopamin-Agonist (wie beispielsweise Bromocriptine oder Pramipexol), ein
30 Melanocyten-stimulierender Hormonrezeptor Agonist oder Mimetikum, ein Analog zum Melanocyten-stimulierenden Hormon, ein Cannabinoid-Rezeptor Antagonist (Rimonabant, ACOMPLIA TM), ein MCH Antagonist, das OB Protein (nachfolgend als Leptin bezeichnet), ein Leptin Analog, ein Fettsäuresynthase (FAS) Antagonist, ein Leptin Rezeptor Agonist, ein Galanin Antagonist, ein GI Lipase Inhibitor oder
35 Verminderer (wie beispielsweise Orlistat). Weitere Anorektika umfassen Bombesin Agonisten, Dehydroepiandrosteron oder seine Analoga, Glucocorticoid Rezeptor Agonisten und Antagonisten, Orexin Rezeptor Antagonisten, Urocortin Bindungsprotein

Antagonisten, Agonisten des Glukagon ähnlichen Peptid-1 Rezeptors, wie beispielsweise Exendin, AC 2993, CJC-1131, ZP10 oder GRT0203Y, DPPIV Hemmer und ciliäre neurotrophe Faktoren, wie beispielsweise Axokine. Zudem sind in diesem Zusammenhang Therapieformen zu erwähnen, die durch Steigerung der Fettsäureoxidation in peripherem Gewebe zu Gewichtsverlust führen, wie beispielsweise Hemmer der Acetyl-CoA Carboxylase.

Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck umfassen Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms, Kalzium Antagonisten, Kalium-Kanal Öffner, Angiotensin II Antagonisten.

Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms umfassen Captopril, Enalapril, Alacepril, Delapril (Hydrochloride), Lisinopril, Imidapril, Benazepril, Cilazapril, Temocapril, Trandolapril, Manidipine (Hydrochloride).

Beispiele von Kalzium Antagonisten sind Nifedipine, Amlodipine, Efonidipine, Nicardipine.

Kalium-Kanal Öffner umfassen Levromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121.

Angiotensin II Antagonisten umfassen Telmisartan, Losartan, Candesartan Cilexetil, Valsartan, Irbesartan, CS-866, E4177.

Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, umfassen HMG-CoA Reduktase Inhibitoren, Fibrat-Verbindungen.

HMG-CoA Reduktase Inhibitoren umfassen Pravastatin, Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Lipantil, Cerivastatin, Itavastatin, ZD-4522 und deren Salze.

Fibrat-Verbindungen umfassen Bezafibrate, Clinofibrate, Clofibrate, Simfibrate.

Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemia, einschließlich Arteriosklerose, umfassen z.B. Medikamente die den HDL Spiegel erhöhen, wie z.B. Nikotinsäure und deren Derivate bzw. Zubereitungen, wie z.B. Niaspan, sowie Agonisten des Nikotinsäurerezeptors.

Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis umfassen NSAIDs (non-steroidal antiinflammatory drugs), insbesondere COX2-Inhibitoren, wie beispielsweise Meloxicam oder Ibuprofen.

Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen umfassen Chlordiazepoxide, Diazepam, Oxazolam, Medazepam, Cloxazolam, Bromazepam, Lorazepam, Alprazolam, Fludiazepam.

- 5 Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen umfassen Fluoxetine, Fluvoxamine, Imipramine, Paroxetine, Sertraline.

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der
üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise
10 empfohlenen Dosierung.

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung auch die Verwendung mindestens
einer erfindungsgemäßen Amid-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur
Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers. Diese Verwendung beruht insbesondere
15 darauf, dass erfindungsgemäße Verbindungen geeignet sein können, den Hunger zu
reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein
Sättigungsgefühl hervorzurufen. Das Essverhalten wird vorteilhaft dahingehend beeinflusst,
dass die Nahrungsaufnahme reduziert wird. Daher finden die erfindungsgemäßen
Verbindungen vorteilhaft Anwendung zur Reduzierung des Körpergewichts. Eine weitere
20 erfindungsgemäße Verwendung ist das Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts,
beispielsweise in Menschen, die zuvor Maßnahmen zur Gewichtsreduzierung ergriffen
hatten und anschließend an einer Beibehaltung des reduzierten Körpergewichts interessiert
sind. Gemäß dieser Ausführungsform handelt es sich vorzugsweise um eine nicht-
therapeutische Verwendung. Solch eine nicht-therapeutische Verwendung kann eine
25 kosmetische Anwendung, beispielsweise zur Veränderung der äußeren Erscheinung, oder
eine Anwendung zur Verbesserung der Allgemeinbefindens sein. Die erfindungsgemäßen
Verbindungen werden vorzugsweise für Säugetiere, insbesondere Menschen, nicht-
therapeutisch verwendet, die keine diagnostizierten Störungen des Essverhaltens, keine
diagnostizierte Adipositas, Bulimie, Diabetes und/ oder keine diagnostizierten
30 Miktionsstörungen, insbesondere Harninkontinenz aufweisen. Bevorzugt sind die
erfindungsgemäßen Verbindungen zur nicht-therapeutischen Verwendung für Menschen
geeignet, deren Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm
gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist,
unterhalb des Wertes 30, insbesondere unterhalb 25, liegt.

35

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Vorbemerkungen:

- 5 Für hergestellte Verbindungen liegen in der Regel IR-, ^1H -NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, werden R_f -Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten R_f -Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne Kammersättigung bestimmt. Die bei den Fließmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei NH_3 beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von NH_3 in Wasser. Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREXTM, 35-70 μm) verwendet. Zu chromatographischen Reinigungen wird Alox (E. Merck, Darmstadt, Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63-200 μm , Artikel-Nr. 1.01097.9050) verwendet.

Folgende Abkürzungen der eingesetzten Fließmittelgemische werden nachfolgend bei der Angabe der R_f -Werte verwendet:

- 20 (A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak (9:1:0,01)
(B) Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak (5:1:0,01)
(C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol (9:1)
(D): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak (9:1:0,1)
(E): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol (30:1)

25

Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

Vorstehend und nachfolgend werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

30

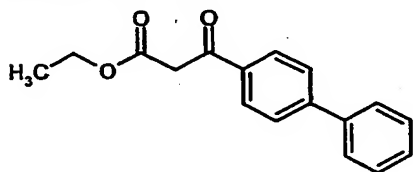
abs.	absolutiert
Cbz	Benzyloxycarbonyl
DMF	N,N-Dimethylformamid
ESI	Elektronenstoßionisation
35 Ether	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester

EtOH	Ethanol
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
MeOH	Methanol
Ph	Phenyl
5 RT	Raumtemperatur
TBTU	2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat
THF	Tetrahydrofuran

10 Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I.1

3-Biphenyl-4-yl-3-oxo-propionsäureethylester



15

14,7 g (75,0 mmol) 4-Acetyl-biphenyl werden in 150 ml Diethylcarbonat gelöst. Unter Schutzgas werden bei 0°C insgesamt 6,50 g (150 mmol) Natriumhydrid in Öl (55-prozentig) portionsweise zugegeben. Der Ansatz wird 5 Minuten bei 0°C gehalten, danach wird über 2

20 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch auf Wasser gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und schließlich über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand in Wasser suspendiert und mit 1N Salzsäure neutralisiert. Die Wasserphase wird mit Diethylether extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel abgezogen. Zum Schluss wird aus Petrolether umkristallisiert und das Produkt

25 im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 15,3 g (76% der Theorie),

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 5:2)

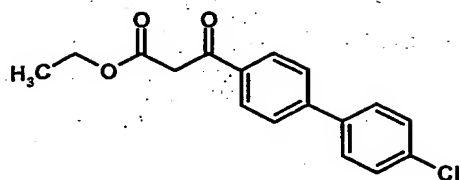
Fp. 75-77 °C

C₁₇H₁₆O₃

30 ESI-Massenspektrum: m/z = 269 [M+H]⁺

Beispiel II.1

3-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-oxo-propionsäureethylester



4,29 g (32,5 mmol) Malonsäuremonoethylester werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -60°C 42,3 ml (67,7 mmol) Butyllithium-Lösung (1,6N in Hexan) zugetropft. Man lässt die Temperatur bis auf -15°C kommen, kühlt dann erneut auf -65°C und tropft 3,40 g (13,5 mmol) 4'-Chlor-biphenyl-4-carbonsäurechlorid (Herstellung siehe Gazz. Chim. Ital. 1949, 79, 453.) in 30 ml Tetrahydrofuran zu. Der Ansatz wird 5 Minuten bei -65°C gehalten, danach wird über 2 Stunden bis auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wird auf 50 ml 1N Salzsäure gegossen, mit 300 ml Diethylether extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und schließlich über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand aus Petrolether umkristallisiert und das Produkt im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3,10 g (76% der Theorie),

R_F-Wert: 0,60 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 5:2)

Fp. 45-50 °C

C₁₇H₁₅ClO₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 303/305 [M+H]⁺

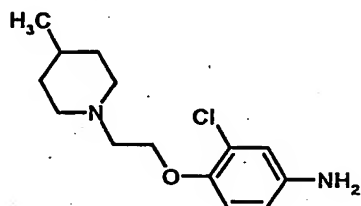
Analog obiger Herstellungsvorschrift werden auch die folgenden Verbindungen synthetisiert:

(II.2) 3-(3-Chlor-biphenyl-4-yl)-3-oxo-propionsäureethylester

(II.3) 3-(4-Methoxyphenyl)-3-oxo-propionsäureethylester

Beispiel III.1

3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamin



III.1.a

4-(2-Brom-ethoxy)-3-chlor-nitrobenzol

36,6 ml (416 mmol) 1,2-Dibromethan werden in 200 ml DMF gelöst und 11,5 g (83,3 mmol)

Kaliumcarbonat zugegeben. Zu diesem Gemisch werden 7,20 g (41,6 mmol) 2-Chlor-4-nitro-

phenol in 40 ml DMF langsam zugetropft. Der Ansatz wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit einem Gradienten aus Petrolether/Essigester (4:1 bis 9:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 7,9 g (68% der Theorie),

R_F-Wert: 0,55 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 3:1)

C₈H₇BrClNO₃

10 III.1.b

3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-nitrobenzol

7,80 g (27,8 mmol) 4-(2-Brom-ethoxy)-3-chlor-nitrobenzol (III.1.a) und 10,1 ml (84,0 mmol) 4-Methyl-piperidin werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Gemisch über 400 g Aluminiumoxid (Aktivität 2-3) mit Methylenchlorid/Methanol 49:1 als Laufmittel filtriert.

Ausbeute: 6,9 g (83% der Theorie),

R_F-Wert: 0,50 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigester = 3:1)

C₁₄H₁₉ClN₂O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 299/301 [M+H]⁺

20

III.1.c

3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamin

6,90 g (23,1 mmol) 3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-nitrobenzol (III.1.b) werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und 8 Stunden bei Raumtemperatur und einem Druck von 20 psi mit Wasserstoff und 3,0 g Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Danach wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit einem Gradienten von Methylenchlorid/Methanol (33:1 bis 9:1) als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 3,66 g (59% der Theorie),

R_F-Wert: 0,50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₄H₂₁ClN₂O

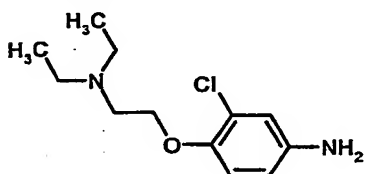
ESI-Massenspektrum: m/z = 269/271 [M+H]⁺

Analog obiger Herstellungsvorschrift werden auch die folgenden Verbindungen synthetisiert:

- 35 (III.2) 4-[2-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenylamin
(III.3) 4-[2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methoxy-phenylamin
(III.4) 3-Chlor-4-[2-(morpholin-4-yl)-ethoxy]-phenylamin

- (III.5) 3-Chlor-4-[2-(N-methyl-cyclopropylmethylamino)-ethoxy]-phenylamin
 (III.6) 3-Chlor-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamin
 (III.7) 3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-phenylamin
 (III.8) 3-Chlor-4-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamin

5

Beispiel IV.13-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin10 IV.1.a3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-nitrobenzol

52,0 g (0,30 mol) 2-Chlor-4-nitro-phenol werden in 500 ml DMF gelöst und 165 g (1,20 mol) Kaliumcarbonat portionsweise zugegeben. Das Gemisch wird für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 51,6 g (0,30 mol) 2-Diethylamino-ethylchlorid-hydrochlorid zugegeben und der Ansatz 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Gemisch abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Aluminiumoxid (Aktivität 2-3) filtriert und eingedampft.

Ausbeute: 41,0 g (50% der Theorie),

20 R_f -Wert: 0,60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,01)

$C_{12}H_{17}ClN_2O_3$

IV.1.b3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin

25 41,0 g (150 mmol) 3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-nitrobenzol (IV.1.a) werden in 250 ml Methanol gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur und einem Druck von 50 psi mit Wasserstoff und 4,0 g Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird aus Petrolether umkristallisiert und im Vakuum getrocknet.

30 Ausbeute: 33,0 g (91% der Theorie),

R_f -Wert: 0,40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,01)

$C_{12}H_{19}ClN_2O$

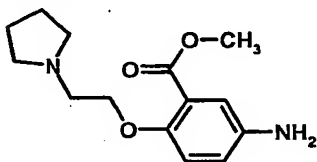
ESI-Massenspektrum: $m/z = 243/245 [M+H]^+$

Analog obiger Herstellungsvorschrift werden auch die folgenden Verbindungen synthetisiert:

- (IV.2) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenylamin
 (IV.3) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-methoxy-phenylamin
 (IV.4) 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-3-trifluormethyl-phenylamin
 5 (IV.5) 4-(3-Diethylamino-propoxy)-phenylamin

Beispiel V.1

3-Methoxycarbonyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamin



10

V.1.a

3-Methoxycarbonyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-nitrobenzol

3,43 g (29,8 mmol) 2-Pyrrolidin-1-yl-ethanol werden in 60 ml Toluol gelöst und 575 mg (25,0 mmol) Natrium portionsweise zugegeben. Das Gemisch wird auf 100°C erhitzt und dann für weitere 12 Stunden bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 5,00 g (22,5 mmol) 2-Chlor-5-nitro-benzoesäuremethylester portionsweise zugegeben und der Ansatz 1 Tag bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Schließlich wird das Produkt über eine Kieselgelsäule mit einem Gradienten aus Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak (8:2 bis 8:2:0,1) als Fließmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 1,65 g (25% der Theorie),

R_F-Wert: 0,45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

C₁₄H₁₈N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 295 [M+H]⁺

V.1.b

3-Methoxycarbonyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamin

1,65 g (5,61 mmol) 3-Methoxycarbonyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-nitrobenzol (V.1.a) werden in 100 ml Methanol gelöst und mit Wasserstoff und 200 mg Raney-Nickel als Katalysator bis zur vollständigen Umsetzung hydriert. Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 1,43 g (97% der Theorie),

R_F-Wert: 0,15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

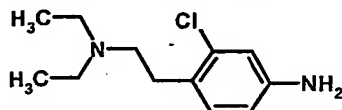
30



ESI-Massenspektrum: $m/z = 265 [\text{M}+\text{H}]^+$

5 Beispiel VI.1

3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenylamin



VI.1.a

10 (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-essigsäurechlorid

8,10 g (37,6 mmol) (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-essigsäure werden in 40 ml Thionylchlorid suspendiert und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Rohausbeute: 8,80 g (100% der Theorie)

15 $\text{C}_8\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NO}_3$

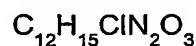
VI.1.b

2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-N,N-diethyl-acetamid

5,67 ml (54,0 mmol) Diethylamin werden in 50 ml Essigsäureethylester gelöst und 3,20 g (13,7 mmol) (2-Chlor-4-nitro-phenyl)-essigsäurechlorid (VI.1.a) in 50 ml Essigsäureethylester bei 0°C langsam zugetropft. Danach wird noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird noch etwas Essigsäureethylester zugegeben und je zweimal mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

25 Ausbeute: 3,70 g (100% der Theorie)

R_f -Wert: 0,45 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 1:1)



ESI-Massenspektrum: $m/z = 271/273 [\text{M}+\text{H}]^+$

30 VI.1.c

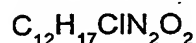
[2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-ethyl]-diethyl-amin

Zu einer Lösung von 3,70 g (13,7 mmol) 2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-N,N-diethyl-acetamid (VI.1.b) in 130 ml THF werden bei Raumtemperatur 65,0 ml (65,0 mmol) einer 1M Boran-THF-Lösung zugetropft und 4 Stunden gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand mit 15 ml Methanol und 15 ml verdünnter Salzsäure versetzt.

Danach wird die Mischung 15 Minuten bei 100°C gerührt, abgekühlt und mit Wasser verdünnt. Im Anschluss wird die Mischung mit Natriumcarbonatlösung alkalisch gestellt und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Alox (neutral, Aktivität II-III) mit Petrolether/Essigsäureethylester (4:1) als Fließmittel.

Ausbeute: 2,10 g (60% der Theorie)

R_F-Wert: 0,65 (Alox, Petrolether/Essigsäureethylester = 3:1)



10

VI.1.d

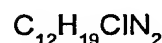
3-Chlor-4-(2-diethylamino-ethyl)-phenylamin

2,00 g (7,79 mmol) [2-(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-ethyl]-diethyl-amin (VI.1.c) werden in 50 ml THF gelöst und 2,5 Stunden bei Raumtemperatur und einem Druck von 25 psi mit Wasserstoff und 0,8 g Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen.

15

Ausbeute: 1,80 g (100% der Theorie)

R_F-Wert: 0,45 (Alox, Petrolether/Essigsäureethylester = 1:1)



20

ESI-Massenspektrum: m/z = 227/229 [M+H]⁺

Analog obiger Herstellungsvorschrift werden auch die folgenden Verbindungen synthetisiert:

(VI.2) 3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamin

(VI.3) 3-Chlor-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamin

25

(VI.4) 3-Chlor-4-[2-(N-methyl-isopropylamin)-ethyl]-phenylamin

(VI.5) 3-Chlor-4-[2-[4-(morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl]-phenylamin

(VI.6) 3-Chlor-4-[2-(4-hydroxy-4-trifluormethyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylamin

(VI.7) 3-Chlor-4-[2-(4-tert.butoxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-ethyl]-

30

phenylamin

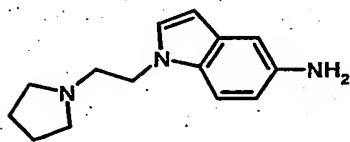
(VI.8) 3-Chlor-4-[2-(N-ethyl-2-hydroxy-ethylamino)-ethyl]-phenylamin

(VI.9) 2-Amino-5-(piperidin-1-yl-methyl)-pyridin

Beispiel VII.1

35

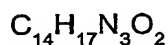
5-Amino-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol

VII.1.a5-Nitro-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol

- 5 Eine Reaktionsmischung aus 16,2 g (100 mmol) 5-Nitroindol, 35,0 g (206 mmol) 1-(2-Chlor-ethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid und 51,0 g (369 mmol) Kaliumcarbonat in 500 ml DMF wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan gelöst und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt.

- 10 Ausbeute: 25 g (96% der Theorie)

R_f -Wert: 0,65 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)



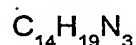
ESI-Massenspektrum: $m/z = 260 [M+H]^+$

15 VII.1.b5-Amino-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol

Hergestellt analog Beispiel VI.1.d aus 27,0 g (104 mmol) 5-Nitro-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol (VII.1.a) in THF als Solvens.

Ausbeute: 23,2 g (97% der Theorie)

- 20 R_f -Wert: 0,50 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

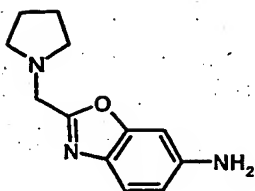


ESI-Massenspektrum: $m/z = 230 [M+H]^+$

Analog obiger Herstellungsvorschrift werden auch die folgenden Verbindungen synthetisiert:

- 25 (VII.2) 5-Amino-1-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-1H-indol
 (VII.3) 5-Amino-1-(2-azepan-1-yl-ethyl)-1H-indol
 (VII.4) 5-Amino-1-(2-diisopropylamino-ethyl)-1H-indol
 (VII.5) 5-Amino-1-{2-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-ethyl}-1H-indol
 (VII.6) 5-Amino-1-[2-(N-benzyl-ethylamino)-ethyl]-1H-indol
 30 (VII.7) 5-Amino-1-(2-diethylamino-ethyl)-1H-indol

Beispiel VIII.12-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-benzoxazol-6-yl-amin

VIII.1.a2-Chlormethyl-6-nitro-benzoxazol

- 5 Eine Reaktionsmischung aus 12,0 g (77,9 mmol) 2-Amino-4-nitro-phenol und 10,5 ml (77,9 mmol) 2-Chlor-1,1,1-trimethoxy-ethan in 110 ml Ethanol wird 3 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dieser Zeit wird der Ansatz auf Wasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird mit Wasser gewaschen und bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 14,2 g (86% der Theorie)

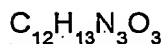
- 10 $C_8H_5ClN_2O_3$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 213/215 [M+H]^+$

VIII.1.b6-Nitro-2-(pyrrolidin-1-yl-methyl)-benzoxazol

- 15 Eine Reaktionsmischung aus 3,00 g (14,1 mmol) 2-Chlormethyl-6-nitro-benzoxazol (VIII.1.a), 1,50 ml (18,0 mmol) Pyrrolidin und 3,90 g (28,2 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml DMF wird 12 Stunden bei 50°C gerührt. Nach dieser Zeit wird der Ansatz mit Wasser verdünnt und mit Diethylether überschichtet. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und bei 80°C getrocknet.

- 20 Ausbeute: 1,80 g (52% der Theorie)



ESI-Massenspektrum: $m/z = 248 [M+H]^+$

VIII.1.c

- 25 2-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-benzoxazol-6-yl-amin

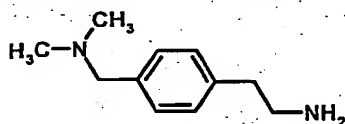
Hergestellt analog Beispiel VI.1.d aus 1,80 g (7,28 mmol) 6-Nitro-2-(pyrrolidin-1-yl-methyl)-benzoxazol (VIII.1.b) in Methanol als Solvens.

Ausbeute: 1,10 g (70% der Theorie)

R_f -Wert: 0,60 (Aluminiumoxid, Dichlormethan/Ethanol = 20:1)

- 30 $C_{12}H_{15}N_3O$

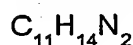
ESI-Massenspektrum: $m/z = 218 [M+H]^+$

Beispiel IX.12-(4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-ethylamin5 IX.1.a(4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-acetonitril

Eine Reaktionsmischung aus 4,40 g (20,9 mmol) (4-Brommethyl)-acetonitril (Darstellung siehe Magnet. Reson. Chem. 2000, 38, 129-134), 1,71 g (21,0 mmol) Dimethylaminhydrochlorid und 9,12 g (66,0 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Aceton wird 4 Stunden bei

10 Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird der Ansatz eingedampft, in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 3,60 g (99% der Theorie)



15 ESI-Massenspektrum: $m/z = 175 [\text{M}+\text{H}]^+$

IX.1.b2-(4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-ethylamin

3,60 g (20,7 mmol) (4-Dimethylaminomethyl-phenyl)-acetonitril (IX.1.a) werden in 50 ml

20 methanolischem Ammoniak gelöst und 5 Stunden bei 50°C und einem Druck von 3 bar mit Wasserstoff und 0,45 g Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 3,60 g (98% der Theorie)

R_f -Wert: 0,20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

25 $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 179 [\text{M}+\text{H}]^+$

Analog obiger Herstellungsvorschrift werden auch die folgenden Verbindungen synthetisiert:

(IX.2) 2-[4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-phenyl]-ethylamin

30 (IX.3) 2-[4-(3-Aza-spiro[5.5]undec-3-yl-methyl)-phenyl]-ethylamin

(IX.4) 2-[4-(4-Hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-yl-methyl)-phenyl]-ethylamin

(IX.5) {1-[4-(2-Amino-ethyl)-benzyl]-piperidin-4-yl}-pyridin-2-yl-amin

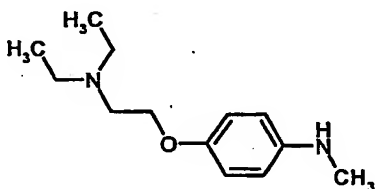
(IX.6) 2-Methyl-2-[4-(pyrrolidin-1-yl-methyl)-phenyl]-propylamin

Beispiel X

Die Synthesen der folgenden Verbindungen sind bereits in der internationalen Patentanmeldung WO 01/27081 beschrieben oder können zumindest analog zu darin beschriebenen Verfahren durchgeführt werden:

- | | | |
|----|--------|---|
| 5 | (X.1) | 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-phenylamin |
| | (X.2) | 4-(Diethylaminomethyl)-phenylamin |
| | (X.3) | 4-(2-Diethylamino-ethyl)-phenylamin |
| | (X.4) | 3-Chlor-4-(piperidin-1-yl-methyl)-phenylamin |
| | (X.5) | 3-Chlor-4-[(cis-3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-phenylamin |
| 10 | (X.6) | 4-[(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-phenylamin |
| | (X.7) | 4-[(4-Methoxy-piperidin-1-yl)-methyl]-phenylamin |
| | (X.8) | 4-[(4-Methyl-piperidin-1-yl)-methyl]-phenylamin |
| | (X.9) | 4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl]-phenylamin |
| | (X.10) | 4-[(N-Methyl-cyclopropylmethylamino)-methyl]-phenylamin |
| 15 | (X.11) | 4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-phenylamin |
| | (X.12) | 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-phenylamin |
| | (X.13) | 4-(Morpholin-4-yl-methyl)-phenylamin |
| | (X.14) | 4-[(4-Hydroxy-piperidin-4-yl)-methyl]-phenylamin |

20

Beispiel XI.1N-Methyl-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin

25

XI.1.aN-Methoxycarbonyl-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin

- 76,4 g (0,367 mol) 4-(2-Diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Verbindung IV.2) und 102 ml (0,733 mol) Triethylamin werden in 400 ml THF gelöst und 49,2 g (0,367 mol) Dimethylpyrocarbonat in 200 ml THF über 45 Minuten bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gemisch wird für 2 weitere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel eingeeengt, der Rückstand in Essigester und Wasser aufgenommen und die organische Phase zweimal mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird abgezogen und
- 30

der Rückstand über eine Aluminiumoxid-Säule mit Petrolether/Essigester (3:1) als Laufmittel aufgereinigt:

Ausbeute: 63,3 g (65% der Theorie),

R_f -Wert: 0,60 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigester = 1:3)

5 $C_{14}H_{22}N_2O_3$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 267 [M+H]^+$

XI.1.b

N-Methyl-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin

- 10 10,7 g (280 mmol) Lithiumaluminiumhydrid werden in 600 ml THF vorgelegt und 30,0 g (113 mmol) N-Methoxycarbonyl-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenylamin (Verbindung XI.1.a) in 300 ml THF bei 0°C vorsichtig zugetropft. Das Gemisch wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden weitere 7,00 g (183 mmol) Lithiumaluminiumhydrid zugegeben und der Ansatz weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser
- 15 Zeit wird mit Natronlauge vorsichtig neutralisiert. Das Gemisch wird filtriert, das Filtrat über Natriumsulfat getrocknet und schließlich das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 24,7 g (99% der Theorie),

R_f -Wert: 0,45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

$C_{13}H_{22}N_2O$

- 20 ESI-Massenspektrum: $m/z = 223 [M+H]^+$

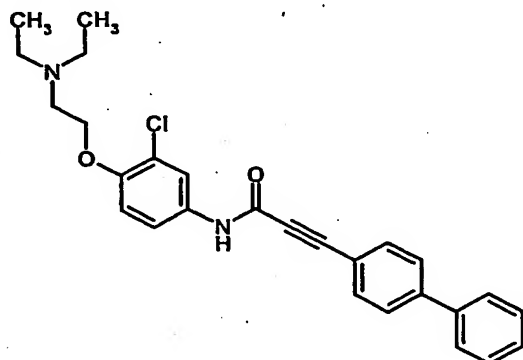
Analog obiger Herstellungsvorschrift wird auch die folgende Verbindung synthetisiert:

(XI.2) N-Methyl-4-(piperidin-1-yl-methyl)-phenylamin

25

Beispiel XII.1

3-Biphenyl-4-yl-propionsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid



0,48 g (2,0 mmol) Biphenyl-4-yl-propionsäurechlorid (Darstellung siehe Bioorg. Med. Chem. 1996, 4, 851) werden in 15 ml Toluol gelöst und 0,58 g (2,4 mmol) [2-(2-Chlor-4-amino-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin (Edukt IV.1) in 10 ml Toluol bei Raumtemperatur zugetropft. Das Gemisch wird 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol/Ammoniak (9:1:0,01) als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 0,28 g (31% der Theorie)

10 Fp.: 105-108°C

R_F-Wert: 0,50 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

C₂₇H₂₇ClN₂O₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 447/449 [M+H]⁺

15 Analog obiger Herstellungsvorschrift werden auch die folgenden Verbindungen synthetisiert:

(XII.2) 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenyl)-propionsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid

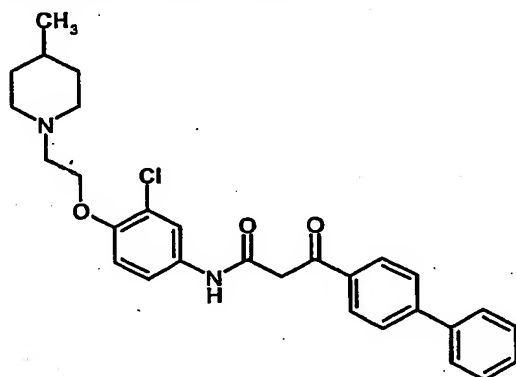
(XII.3) 3-(3-Brom-biphenyl-4-yl)-propionsäure-[3-chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenyl]-amid

20

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1.0

3-Biphenyl-4-yl-N-[3-chloro-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-3-oxo-propionamid



25

300 mg (1,00 mmol) 3-Biphenyl-4-yl-3-oxo-propionsäureethylester (Edukt I.1) und 269 mg (1,00 mmol) 3-Chlor-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylamin (Edukt III.1) werden in 5 ml Toluol gelöst und 8 Stunden bei 120°C im offenen Reagenzglas gerührt, wobei Ethanol

abdestilliert. Nach dem Abkühlen wird Petrolether zugegeben, der erhaltene Niederschlag abgesaugt und im Vakuum bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 300 mg (61% der Theorie),

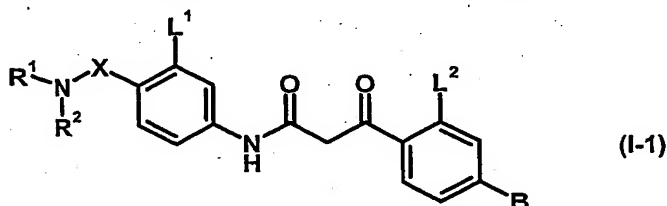
R_F-Wert: 0,60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

5 Fp. 135-139°C

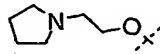
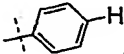


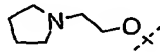
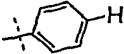
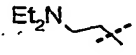
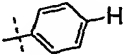
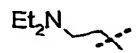
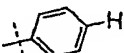
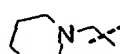

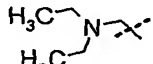
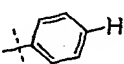

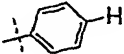
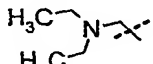
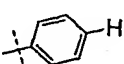
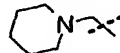
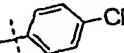
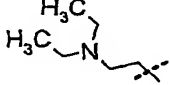
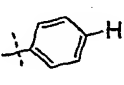
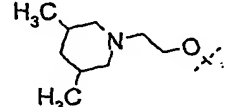
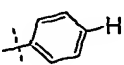
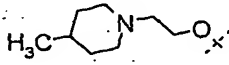
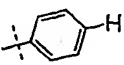
C₂₉H₃₁ClN₂O₃

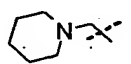
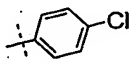
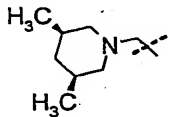
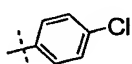
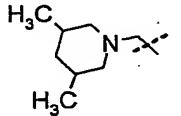
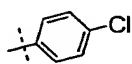
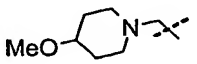
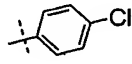
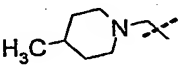
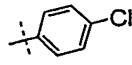
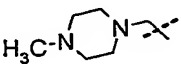
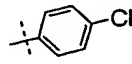
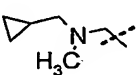
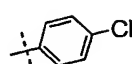
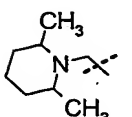
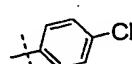
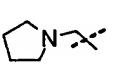
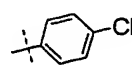
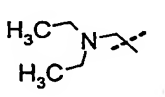
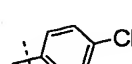
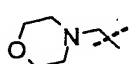
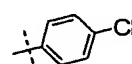
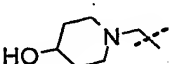
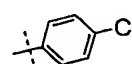
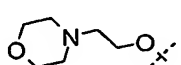
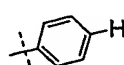
ESI-Massenspektrum: m/z = 491/493 [M+H]⁺

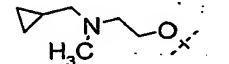
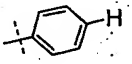
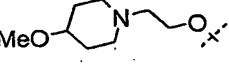
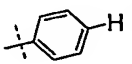
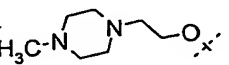
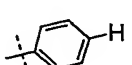
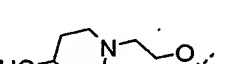
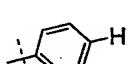
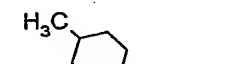
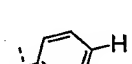
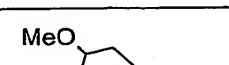
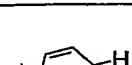
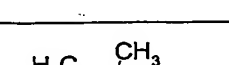

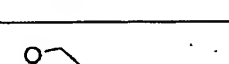
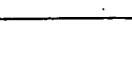
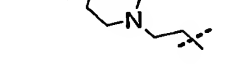
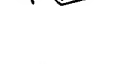
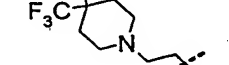
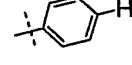
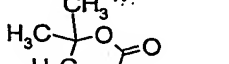

Analog Beispiel 1.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-1 hergestellt,
10 wobei die einzusetzenden Edukte in der Spalte "Edukte" angegeben sind:

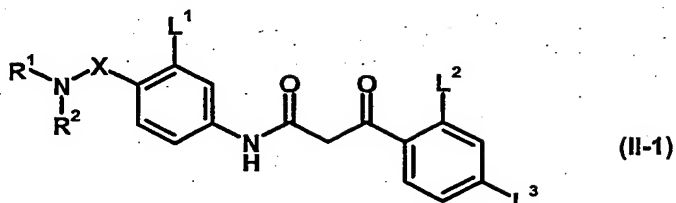


Bei- spiel	R ¹ R ² NX	L ¹	L ²	B	Edukte	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _F - Wert*
1.1		-Cl	-H		II.1 IV.1	499/501/ 503 [M+H] ⁺	175- 180	0,50 (A)
1.2		-H	-H		I.1 IV.2	431 [M+H] ⁺	140- 142	0,40 (A)
1.3		-OCH ₃	-H		I.1 IV.3	461 [M+H] ⁺	108- 110	0,60 (B)
1.4		-Cl	-Cl		II.2 IV.1	499/501/ 503 [M+H] ⁺	108- 111	0,40 (C)
1.5		-H	-Cl		II.2 IV.2	465/467 [M+H] ⁺	108- 112	0,40 (A)
1.6		-OCH ₃	-Cl		II.2 IV.3	495/497 [M+H] ⁺	157- 160	0,70 (B)

1.7		-CF ₃	-H		I.1 IV.4	497 [M+H] ⁺	130- 135	0,45 (D)
1.8		-H	-H		I.1 IV.5	445 [M+H] ⁺	152- 157	0,45 (D)
1.9		-COO- CH ₃	-H		I.1 V.1	487 [M+H] ⁺	131- 135	0,45 (D)
1.10		-Cl	-H		I.1 VI.1	449/451 [M+H] ⁺	118- 122	0,20 (A)
1.11		-Cl	-Cl		II.2 VI.1	483/485/ 487 [M+H] ⁺	132- 136	0,20 (A)
1.12		-H	-H		I.1 X.1	413 [M+H] ⁺	157- 160	0,50 (A)
1.13		-H	-H		I.1 X.2	401 [M+H] ⁺	126- 130	0,60 (A)
1.14		-H	-Cl		II.2 X.1	447/449 [M+H] ⁺	72- 75	0,50 (A)
1.15		-H	-Cl		II.2 X.2	435/437 [M+H] ⁺	155- 160	0,50 (A)
1.16		-H	-H		II.1 X.1	447/449 [M+H] ⁺	202- 204	0,40 (A)
1.17		-H	-H		I.1 X.3	415 [M+H] ⁺	144- 148	0,50 (D)
1.18		-OCH ₃	-H		I.1 III.2	501 [M+H] ⁺	224- 228	0,60 (D)
1.19		-OCH ₃	-H		I.1 III.3	487 [M+H] ⁺	106- 110	0,60 (D)

1.20		-Cl	-H		II.1 X.4	482 [M+H] ⁺	175- 177	0,45 (C)
1.21		-Cl	-H		II.1 X.5	509/511/ 513 [M+H] ⁺	174- 177	0,80 (C)
1.22		-H	-H		II.1 X.6	475/477 [M+H] ⁺	175- 178	0,45 (D)
1.23		-H	-H		II.1 X.7	477/479 [M+H] ⁺	178- 181	0,50 (C)
1.24		-H	-H		II.1 X.8	461/463 [M+H] ⁺	168- 170	0,35 (C)
1.25		-H	-H		II.1 X.9	462/464 [M+H] ⁺	176- 178	0,30 (D)
1.26		-H	-H		II.1 X.10	447/449 [M+H] ⁺	167- 170	0,50 (C)
1.27		-H	-H		II.1 X.11	475/477 [M+H] ⁺	168- 171	0,45 (C)
1.28		-H	-H		II.1 X.12	433/435 [M+H] ⁺	187- 189	0,35 (C)
1.29		-H	-H		II.1 X.2	435/437 [M+H] ⁺	175- 178	0,35 (C)
1.30		-H	-H		II.1 X.13	449/451 [M+H] ⁺	188- 190	0,45 (C)
1.31		-H	-H		II.1 X.14	463/465 [M+H] ⁺	146- 149	0,30 (C)
1.32		-Cl	-H		I.1 III.4	479/481 [M+H] ⁺	120- 126	0,70 (D)

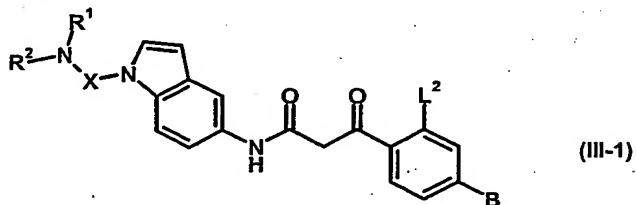
1.33		-Cl	-H		I.1 III.5	477/479 [M+H] ⁺	130- 132	0,40 (C)
1.34		-Cl	-H		I.1 III.6	507/509 [M+H] ⁺	120- 125	0,40 (C)
1.35		-Cl	-H		I.1 III.7	492/494 [M+H] ⁺	130- 135	0,30 (C)
1.36		-Cl	-H		I.1 III.8	493/495 [M+H] ⁺	115- 118	0,30 (C)
1.37		-Cl	-H		I.1 VI.2	475/477 [M+H] ⁺	227- 232	0,44 (C)
1.38		-Cl	-H		I.1 VI.3	491/493 [M+H] ⁺	>130	0,53 (C)
1.39		-Cl	-H		I.1 VI.4	449/451 [M+H] ⁺	81- 85	0,32 (C)
1.40		-Cl	-H		I.1 VI.5	546/548 [M+H] ⁺	171- 175	0,24 (C)
1.41		-Cl	-H		I.1 VI.6	545/547 [M+H] ⁺	187- 191	0,38 (C)
1.42		-Cl	-H		I.1 VI.7	576/578 [M+H] ⁺	157- 159	0,42 (C)
1.43		-Cl	-H		I.1 VI.8			

Beispiel 2

Analog Beispiel 1.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel II-1 hergestellt, wobei die einzusetzenden Edukte in der Spalte "Edukte" angegeben sind:

5

Bei- spiel	R^1R^2NX	L^1	L^2	L^3	Edukte	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R_f Wert*
2.0		-Cl	-H	-OCH ₃	II.3 IV.1	419/421 [M+H] ⁺	120-122	0,40 (A)

Beispiel 3

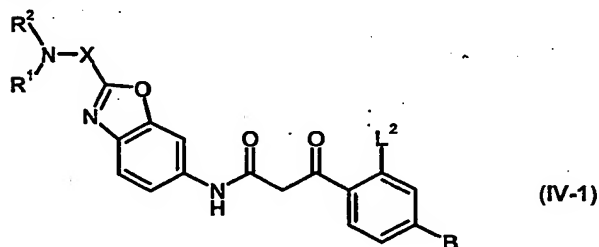
10 Analog Beispiel 1.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel III-1 hergestellt, wobei die einzusetzenden Edukte in der Spalte "Edukte" angegeben sind:

Bei- spiel	R^1R^2NX	L^2	B	Edukte	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R_f Wert*
3.0		-Cl		II.2 VII.1	419/421 [M+H] ⁺	120-122	0,40 (A)
3.1		-H		I.1 VII.1	452 [M+H] ⁺	135-142	0,50 (A)
3.2		-H		I.1 VII.2	466 [M+H] ⁺	60-65	0,50 (D)

3.3		-H		I.1 VII.3	480 [M+H] ⁺	127-129	0,50 (D)
3.4		-H		I.1 VII.4	482 [M+H] ⁺	139-144	0,65 (D)
3.5		-H		I.1 VII.5	514 [M+H] ⁺	83-86	0,60 (D)
3.6		-H		I.1 VII.6	516 [M+H] ⁺	85-90	0,70 (D)
3.7		-H		I.1 VII.7	454 [M+H] ⁺	99-104	0,55 (D)

Beispiel 4

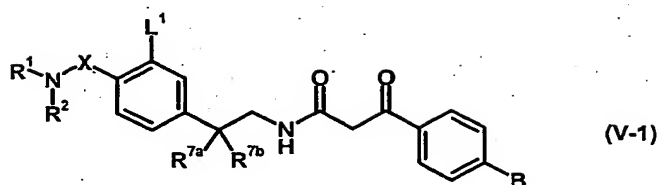
Analog Beispiel 1.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel IV-1 hergestellt, wobei die einzusetzenden Edukte in der Spalte "Edukte" angegeben sind:



Bei- spiel	R ¹ R ² NX	L ²	B	Edukte	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _r Wert*
4.0		-H		I.1 VIII.1	440 [M+H] ⁺	135-138	0,55 (D)

Beispiel 5

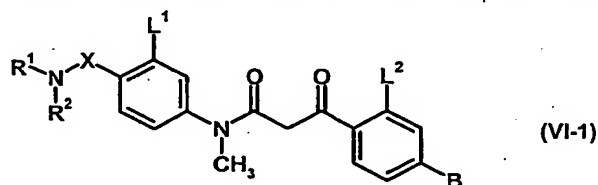
10 Analog Beispiel 1.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel V-1 hergestellt, wobei die einzusetzenden Edukte in der Spalte "Edukte" angegeben sind:



Bei- spiel	R¹R²NX	R⁷ᵃ/R⁷ᵇ	B	Edukte	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _r Wert*
5.0		-H		I.1 IX.1	401 [M+H] ⁺	120- 125	0,40 (D)
5.1		-H		I.1 IX.2	427 [M+H] ⁺	121- 125	0,55 (D)
5.2		-H		I.1 IX.3	509 [M+H] ⁺	107- 111	0,40 (D)
5.3		-H		I.1 IX.4	533 [M+H] ⁺	98-103	0,40 (D)
5.4		-H		I.1 IX.5	533 [M+H] ⁺	109- 112	0,30 (D)
5.5		-CH ₃		I.1 IX.6	455 [M+H] ⁺	100- 106	0,40 (D)

Beispiel 6

- 5 Analog Beispiel 1.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel VI-1 hergestellt, wobei die einzusetzenden Edukte in der Spalte "Edukte" angegeben sind:

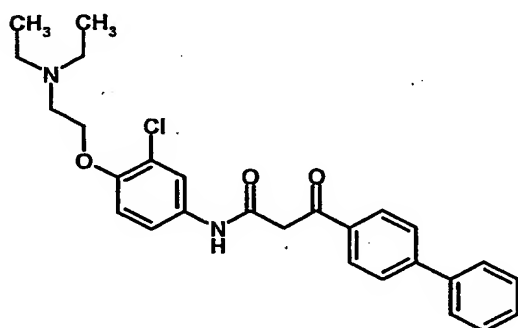


Bei- spiel	R¹R²NX	L¹	L²	B	Edukte	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _r Wert*
---------------	--------	----	----	---	--------	---------------------	-------------	-------------------------

6.0		-H	-H		I.1 XI.1	445 [M+H] ⁺	108-112	0,50 (D)
6.1		-H	-H		I.1 XI.2	427 [M+H] ⁺	175	0,70 (A)

Beispiel 7.03-Biphenyl-4-yl-N-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-3-oxo-propionamid

5



0,16 g (0,36 mmol) 3-Biphenyl-4-yl-propionsäure-[3-chlor-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-amid (Edukt XII.1) werden in 10 ml wäßrigem Ethanol gelöst und 0,10 ml (1,0 mmol) Piperidin zugegeben. Das Gemisch wird für 8 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Ether suspendiert und abfiltriert. Der Rückstand wird im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 75 mg (45% der Theorie),

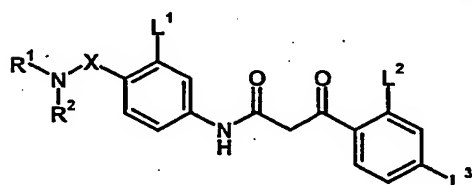
15 R_F-Wert: 0,40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,01)

Fp. 148-151 °C

C₂₇H₂₉ClN₂O₃

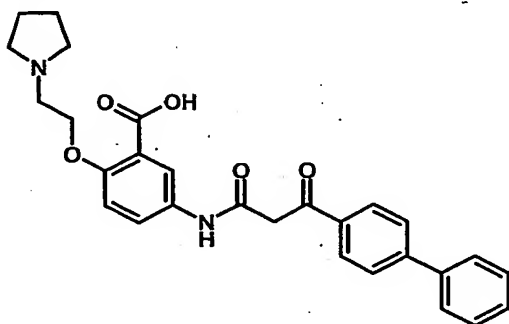
ESI-Massenspektrum: m/z = 465/467 [M+H]⁺

20 Analog Beispiel 7.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel VII-1 hergestellt, wobei die einzusetzenden Edukte in der Spalte "Edukte" angegeben sind:



(VII-1)

Bei- spiel	R ¹ R ² NX	L ¹	L ²	L ³	Edukt	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _F - Wert*
7.1		-Cl	-Cl	-CF ₃	XII.2	491/493/ 495 [M+H] ⁺	n. b.	0,40 (E)
7.2		-Cl	-Br		XII.3	553/555/557 [M+H] ⁺	139- 144	0,48 (C)

Beispiel 8.05 5-(3-Biphenyl-4-yl-3-oxo-propionylamino)-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoësäure

- 0,25 g (0,51 mmol) 5-(3-Biphenyl-4-yl-3-oxo-propionylamino)-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoësäure-methylester (Verbindung 1.9) werden in 20 ml Methanol gelöst, 2,0 ml 1N Natronlauge zugegeben und das Gemisch 3 Stunden bei 50°C und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wurde nochmals 1,0 ml 1N Natronlauge zugegeben und erneut für 3 Stunden bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 3,0 ml 1N Salzsäure zugegeben und für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde eingeeengt, der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen und der erhaltene Niederschlag abgesaugt und im Vakuum bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 240 mg (100% der Theorie),

R_F-Wert: 0,20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1)

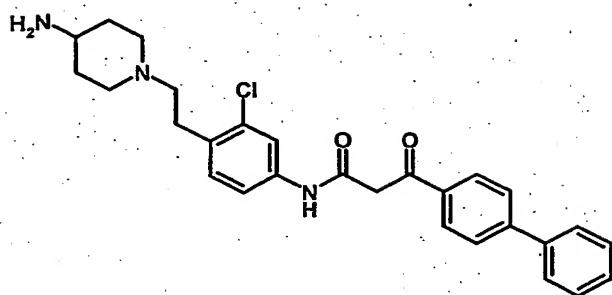
Fp. 236-240°C

C₂₈H₂₆N₂O₅

- 20 ESI-Massenspektrum: m/z = 473 [M+H]⁺

Beispiel 9.0

N-{4-[2-(4-Amino-piperidin-1-yl)-ethyl]-3-chlor-phenyl}-3-biphenyl-4-yl-3-oxo-propionamid



0,19 g (0,33 mmol) N-{4-[2-(4-tert.Butoxycarbonylamino-piperidin-1-yl)-ethyl]-3-chlor-phenyl}-3-biphenyl-4-yl-3-oxo-propionamid (Verbindung 1.41) werden in 7 ml Methylenchlorid gelöst, 500 ml Trifluoressigsäure zugegeben und das Gemisch 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Der Rückstand wird im Vakuum über Natriumhydroxid getrocknet.

Ausbeute: 160 mg (100% der Theorie),

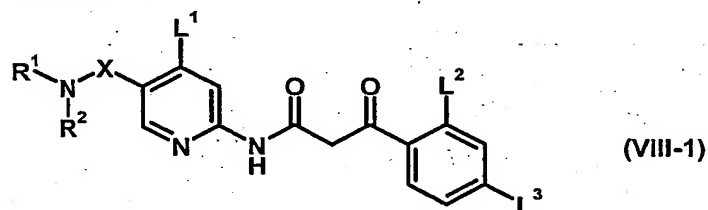
R_F-Wert: 0,10 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

10 Fp. über 144°C (Zersetzung)

C₂₈H₃₀ClN₃O₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 476/478 [M+H]⁺

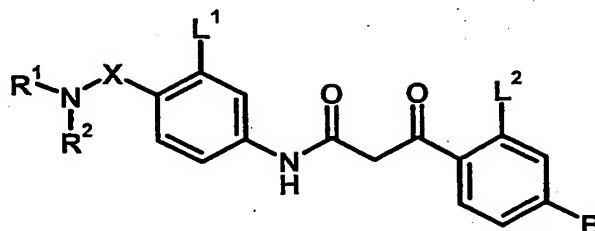
Beispiel 10



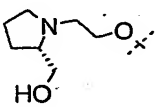
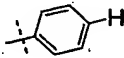
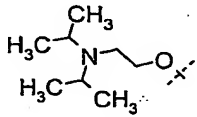
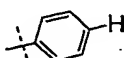
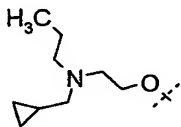
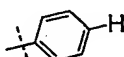
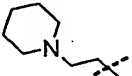
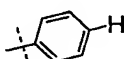
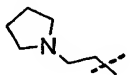
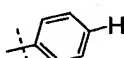
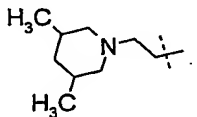
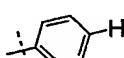
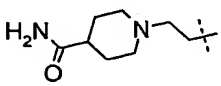
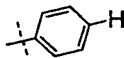
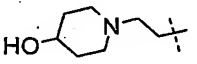
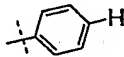
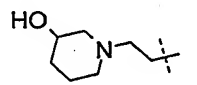
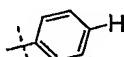
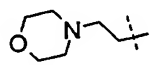
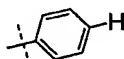
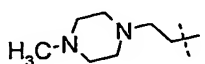
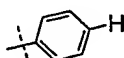
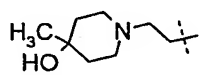
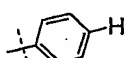
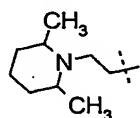
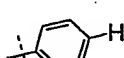
Analog Beispiel 1.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel VIII-1 hergestellt, wobei die einzusetzenden Edukte in der Spalte "Edukte" angegeben sind:

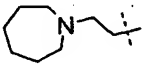
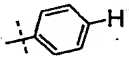
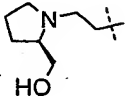
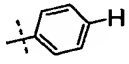
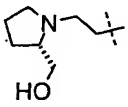
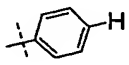
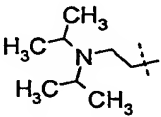
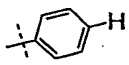
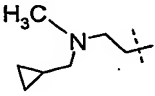
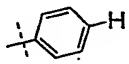
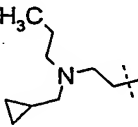
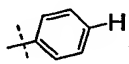
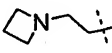
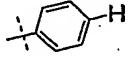
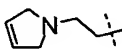
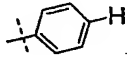
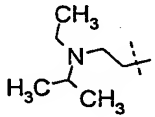
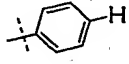
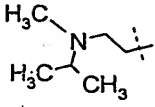
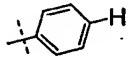
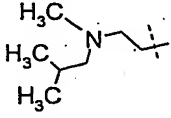
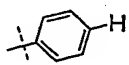
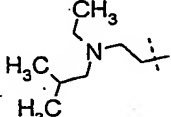
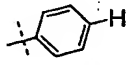
Bei- spiel	R ¹ R ² NX	L ¹	L ²	L ³	Edukte	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R _F - Wert*
10.0		-H	-H		I.1 VI.9	414 [M+H] ⁺	178-182	0,40 (A)

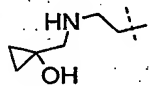

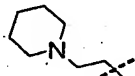
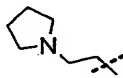
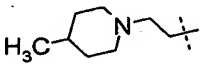
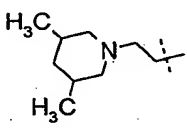
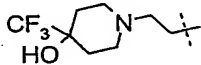
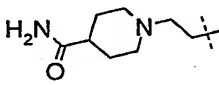
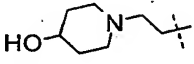
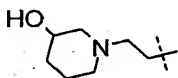
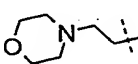
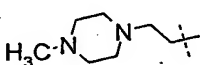
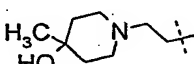
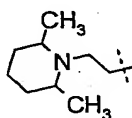
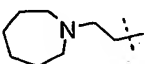
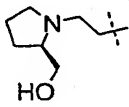
In Analogie zu den vorstehend erwähnten Beispielen werden folgende Verbindungen hergestellt:

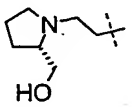
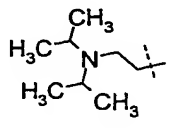
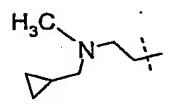
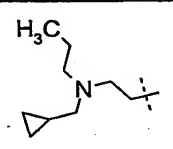
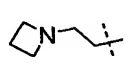
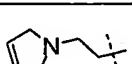
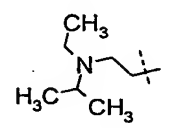
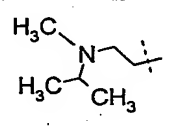
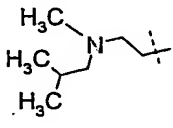
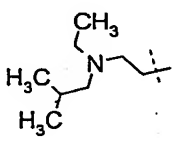
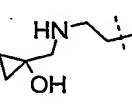
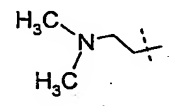
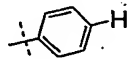
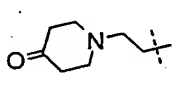
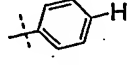


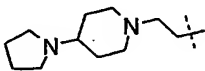
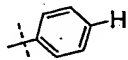
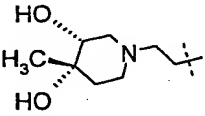
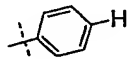
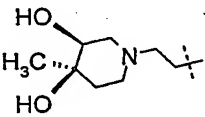
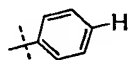
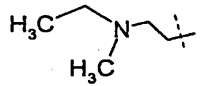
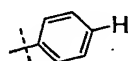
Beispiel	R ¹ R ² NX	L ¹	L ²	B
11		-Cl	-H	
12		-Cl	-H	
13		-Cl	-H	
14		-Cl	-H	
15		-Cl	-H	
16		-Cl	-H	
17		-Cl	-H	
18		-Cl	-H	
19		-Cl	-H	
20		-Cl	-H	

21		-Cl	-H	
22		-Cl	-H	
23		-Cl	-H	
24		-Cl	-H	
25		-Cl	-H	
26		-Cl	-H	
27		-Cl	-H	
28		-Cl	-H	
29		-Cl	-H	
30		-Cl	-H	
31		-Cl	-H	
32		-Cl	-H	
33		-Cl	-H	

34		-Cl	-H	
35		-Cl	-H	
36		-Cl	-H	
37		-Cl	-H	
38		-Cl	-H	
39		-Cl	-H	
40		-Cl	-H	
41		-Cl	-H	
42		-Cl	-H	
43		-Cl	-H	
44		-Cl	-H	
45		-Cl	-H	

46		-Cl	-H	
47		-Cl	-Cl	-CF ₃
48		-Cl	-Cl	-CF ₃
49		-Cl	-Cl	-CF ₃
50		-Cl	-Cl	-CF ₃
51		-Cl	-Cl	-CF ₃
52		-Cl	-Cl	-CF ₃
53		-Cl	-Cl	-CF ₃
54		-Cl	-Cl	-CF ₃
55		-Cl	-Cl	-CF ₃
56		-Cl	-Cl	-CF ₃
57		-Cl	-Cl	-CF ₃
58		-Cl	-Cl	-CF ₃
59		-Cl	-Cl	-CF ₃
60		-Cl	-Cl	-CF ₃

61		-Cl	-Cl	-CF ₃
62		-Cl	-Cl	-CF ₃
63		-Cl	-Cl	-CF ₃
64		-Cl	-Cl	-CF ₃
65		-Cl	-Cl	-CF ₃
66		-Cl	-Cl	-CF ₃
67		-Cl	-Cl	-CF ₃
68		-Cl	-Cl	-CF ₃
69		-Cl	-Cl	-CF ₃
70		-Cl	-Cl	-CF ₃
71		-Cl	-Cl	-CF ₃
72		-Cl	-H	
73		-Cl	-H	

74		-Cl	-H	
75		-Cl	-H	
76		-Cl	-H	
77		-Cl	-H	

Nachfolgend werden Testverfahren zur Bestimmung einer MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität beschrieben. Darüber hinaus können auch weitere dem Fachmann bekannte

- 5 Testverfahren, beispielsweise über die Inhibition der MCH-Rezeptor vermittelten Hemmung der cAMP-Produktion, wie von Hoogduijn M et al. in "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701 sowie über die biosensorische Messung der Bindung von MCH an den MCH Rezeptor in Gegenwart antagonistischer Substanzen durch Plasmonresonanz, wie von
- 10 Karlsson OP und Lofas S. in "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138 beschrieben, eingesetzt werden. Weitere Testmethoden auf MCH-Rezeptor antagonistische Aktivität sind in den einleitend genannten Literaturstellen und Patentdokumenten enthalten, deren Beschreibung der Testmethoden hiermit in diese
- 15 Anmeldung aufgenommen wird.

MCH-1 Rezeptorbindungstest

Methode: MCH Bindung an hMCH-1R transfizierten Zellen

Spezies: Human

20 Testzelle: hMCH-1R stabil-transfiziert in CHO/Galpha16 Zellen

Resultate: IC50 Werte

Membranen aus mit humanem hMCH-1R stabil-transfizierten CHO/Galpha16 Zellen werden mit Hilfe einer Spritze resuspendiert (Nadel 0.6 x 25 mm) und in Testpuffer (50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, pH 7.00; 0.1 % Rinderserum-Albumin (Protease-frei), 0.021 %

Bacitracin, 1 µg/mL Aprotinin, 1 µg/mL Leupeptin and 1 µM Phosphoramidon) auf eine Konzentration von 5 bis 15 µg/mL verdünnt.

200 Mikroliter dieser Membranfraktion (enthält 1 bis 3 µg Protein) werden für 60 Minuten bei

Raumtemperatur mit 100 pM ¹²⁵I-tyrosyl melanine concentrating hormone (¹²⁵I-MCH

- 5 kommerziell erhältlich von NEN) und steigende Konzentrationen der Testverbindung in einem Endvolumen von 250 Mikroliter inkubiert. Nach der Inkubation wird die Reaktion unter Benutzung eines Zellernters durch 0.5% PEI behandelte Glasfiberfilter (GF/B, Unifilter Packard) filtriert. Die membrangebundene auf dem Filter retenierte Radioaktivität wird anschliessend nach Zugabe von Szintillatorsubstanz (Packard Microscint 20) in einem
- 10 Messgerät bestimmt (TopCount von Packard).

Die nichtspezifische Bindung ist definiert als gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1 Mikromolar MCH während der Inkubationsperiode.

Die Analyse der Konzentration-Bindungskurve erfolgt unter der Annahme einer Rezeptorbindungsstelle.

- 15 Standard:

Nichtmarkiertes MCH kompetiert mit markiertem ¹²⁵I-MCH um die Rezeptorbindung mit einem IC50 Wert zwischen 0.06 bis 0.15 nM.

Der KD-Wert des Radioliganden beträgt 0.156 nM.

20

MCH-1 Rezeptor-gekoppelter Ca²⁺ Mobilisierungstest

Methode: Calciummobilisierungstest mit humanem MCH (FLIPR³⁸⁴)

Spezies: Human

- 25 Testzellen: Mit hMCH-R1 stabil-transfizierte CHO/ Galpha 16 Zellen

Resultate: : 1. Messung: % Stimulation der Referenz (MCH 10⁻⁶M)

2. Messung: pKB Wert

Reagentien:	HBSS (10x)	(GIBCO)
	HEPES Puffer (1M)	(GIBCO)
	Pluronic F-127	(Molecular Probes)
	Fluo-4	(Molecular Probes)
	Probenecid	(Sigma)
	MCH	(Bachem)
	Rinderserum-Albumin (Protease frei)	(Serva)
	DMSO	(Serva)
	Ham's F12	(BioWhittaker)

FCS	(BioWhittaker)
L-Glutamine	(GIBCO)
Hygromycin B	(GIBCO)
PENStrep	(BioWhittaker)
Zeocin	(Invitrogen)

Klonale CHO/Galpha16 hMCH-R1 Zellen werden in Ham's F12 Zellkulturmedium (mit L-Glutamine; BioWhittaker; Cat.Nr.: BE12-615F) kultiviert. Dieses enthält pro 500 mL 10% FCS, 1% PENStrep, 5 mL L-Glutamine (200 mM Stocklösung), 3 mL Hygromycin B (50 mg/mL in PBS) and 1.25 mL Zeocin (100 µg/mL Stocklösung). Einen Tag vor dem Experiment werden die Zellen auf 384-Well-Mikrotiterplatte (schwarzwandig mit durchsichtigem Boden, Hersteller: Costar) in einer Dichte von 2500 Zellen pro Kavität ausplattiert und in dem obenbeschriebenen Medium über Nacht bei 37°C, 5% CO₂ und 95% relativer Luftfeuchtigkeit kultiviert. Am Tag des Experiments werden die Zellen mit Zellkulturmedium, dem 2 mM Fluo-4 and 4.6 mM Probenicid zugesetzt ist, bei 37°C für 45 Minuten inkubiert. Nach der Beladung mit Fluoreszenzfarbstoff werden die Zellen viermal mit Hanks Pufferlösung (1 x HBSS, 20 mM HEPES), welche mit 0.07% Probenicid versetzt ist, gewaschen. Die Testsubstanzen werden in Hanks Pufferlösung, versetzt mit 2.5% DMSO, verdünnt. Die Hintergrundfluoreszenz nicht-stimulierter Zellen wird in Gegenwart von Substanz in der 384-Well-Mikrotiterplatte fünf Minuten nach dem letzten Waschschrift im FLIPR³⁸⁴-Gerät (Molecular Devices; Anregungswellenlänge: 488 nm; Emissionwellenlänge: bandpass 510 bis 570 nm) gemessen. Für die Zellstimulation wird MCH in Hanks Puffer mit 0.1% BSA verdünnt, 35 Minuten nach dem letzten Waschschrift zur 384-Well-Zellkulturplatte pipettiert und die MCH-stimulierte Fluoreszenz anschliessend im FLIPR³⁸⁴ Gerät gemessen.

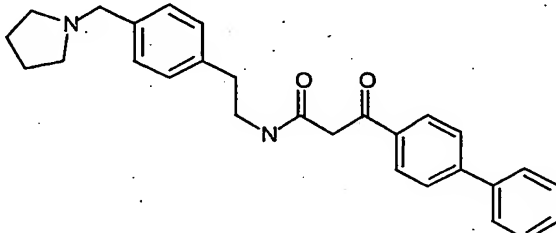
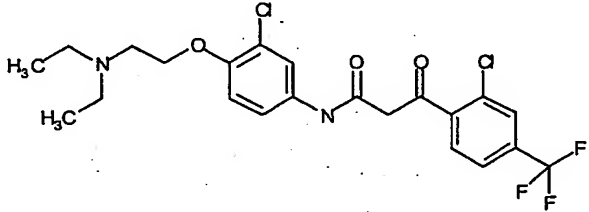
Datenanalyse:

1. Messung: Die zelluläre Ca²⁺-Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10⁻⁶M) ausgedrückt. Diese Messung dient der Identifizierung eines möglichen agonistischen Effektes einer Testsubstanz.
2. Messung: Die zelluläre Ca²⁺-Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10⁻⁶M, Signal wird auf 100% normiert) ausgedrückt. Die EC50-Werte der MCH Dosis-Wirkungskurve mit und ohne Testsubstanz (definierte Konzentration) werden durch das GraphPad Prism 2.01 Kurvenprogramm graphisch ermittelt. MCH-Antagonisten bewirken in der erstellten Graphik eine Rechtsverschiebung der MCH-Stimulationskurve.

Die Inhibition wird pKB-Wert ausgedrückt:

$$\text{pKB} = \log(\text{EC}_{50}(\text{Testsubstanz} + \text{MCH}) / \text{EC}_{50}(\text{MCH}) - 1) - \log c_{(\text{Testsubstanz})}$$

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, zeigen in den genannten Tests eine MCH-Rezeptor antagonistische Wirkung. Unter Anwendung des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests wird eine antagonistische Aktivität in einem Dosisbereich von etwa 10^{-10} bis 10^{-5} M, insbesondere von 10^{-9} bis 10^{-8} M, erhalten.
- 10 Folgende IC_{50} Werte wurden mit Hilfe des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests bestimmt:

Verbindung gemäß Beispiel-Nr.	Struktur	IC ₅₀ -Wert
5.1		63,7 nM
7.1		34,8 nM

Nachfolgend werden Beispiele zu Darreichungsformen beschrieben, worin die Angabe "Wirkstoff" eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen, einschließlich deren Salze bedeutet. Im Falle einer der beschriebenen Kombinationen mit einem oder mehreren weiteren Wirksubstanzen umfasst der Begriff "Wirkstoff" auch die weiteren Wirksubstanzen.

Beispiel A

10 Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
15 Milchzucker	20.0 mg
Hartgelatinekapseln	<u>50.0 mg</u>
	71.0 mg

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene

20 Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatine-kapseln abgefüllt.

Beispiel B

Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

5. 1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
Benzalkoniumchlorid	0.002	mg
Dinatriumedetat	0.0075	mg
Wasser gereinigt ad	15.0	µl

10

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

15

Beispiel CInhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

20 1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1	g
Natriumchlorid	0.18	g
Benzalkoniumchlorid	0.002	g
Wasser gereinigt ad	20.0	ml

25

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel D30 Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
Lecithin	0.1	%
Treibgas ad	50.0	µl

35

Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

5

Beispiel ENasalspray mit 1 mg WirkstoffZusammensetzung:

10	Wirkstoff	1.0 mg
	Natriumchlorid	0.9 mg
	Benzalkoniumchlorid	0.025 mg
	Dinatriumedetat	0.05 mg
	Wasser gereinigt ad	0.1 ml

15

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

20

Beispiel FInjektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 mlZusammensetzung:

	Wirksubstanz	5 mg
25	Glucose	250 mg
	Human-Serum-Albumin	10 mg
	Glykofurol	250 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

30

Herstellung:

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

35

Beispiel GInjektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml


Zusammensetzung:

Wirksubstanz	100 mg
Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4	12 mg
Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
5 Natriumchlorid	180 mg
Human-Serum-Albumin	50 mg
Polysorbat 80	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	20 ml

10

Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in

15 Ampullen abfüllen.

Beispiel H**Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanzen**20 **Zusammensetzung:**

Wirksubstanz	10 mg
Mannit	300 mg
Human-Serum-Albumin	20 mg

25 **Herstellung:**

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

30 **Lösungsmittel für Lyophilisat:**

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

35 **Herstellung:**

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel I

5 Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	20 mg
	Lactose	120 mg
10	Maisstärke	40 mg
	Magnesiumstearat	2 mg
	Povidon K 25	18 mg

Herstellung:

- 15 Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

20 Beispiel J

Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	20 mg
25	Maisstärke	80 mg
	Kieselsäure. hochdispers	5 mg
	Magnesiumstearat	2.5 mg

Herstellung:

- 30 Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3 abfüllen.

Beispiel K

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

35

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	50 mg
--------------	-------

Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad 1700 mg

Herstellung:

- 5 Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgießen.

Beispiel L

Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 ml

10 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
Mannitol	50 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

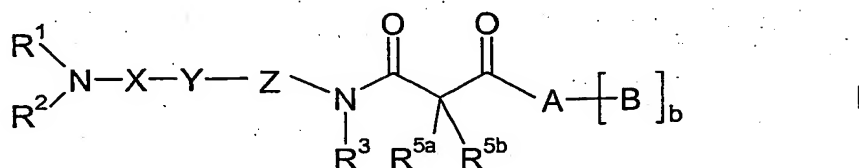
15

Herstellung:

Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

20

Patentansprüche

1. β -Ketoamid-Verbindungen der allgemeinen Formel I

in der

R^1, R^2 unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} ein- oder mehrfach substituierte C_{1-8} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe, wobei eine $-\text{CH}_2$ -Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ oder $-\text{NR}^{13}-$ ersetzt sein kann, oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{20} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenyl- oder Pyridinylrest, oder

R^1 und R^2 bilden eine C_{2-8} -Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei $-\text{CH}_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-\text{CH}=\text{N}-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei $-\text{CH}_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-(\text{SO}_2)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ oder $-\text{NR}^{13}-$ derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind, und dass eine Gruppe $-\text{CO}-$ nicht unmittelbar mit der Gruppe $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}-$ verbunden ist,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,

- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

5

R^3 H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkyl,

X eine C_{1-8} -Alkylen-Brücke, in der

10

- eine $-CH_2-$ -Gruppe, die nicht mit der Gruppe R^1R^2N- unmittelbar verbunden ist, durch $-CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$ ersetzt sein kann und/oder
- ein oder zwei nicht benachbarte $-CH_2-$ -Gruppen, die nicht mit der Gruppe R^1R^2N- unmittelbar verbunden sind, unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ oder $-NR^4-$ derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

15

wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, wobei die Brücke X zusätzlich auch mit R^2 unter Einschluss des mit R^2 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

20

wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche C_{1-4} -Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

25

wobei ein nicht mit einem Heteroatom unmittelbar verbundenes C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{4-7} -Cycloalkenyl und C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl- substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

30

35

Z eine Einfachbindung oder $-CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}-$,

Y eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

5 wobei R^1 mit Y unter Einschluss der Gruppe X und des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und/oder

10 wobei X mit Y unter Ausbildung einer an Y kondensierten carbo- oder heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

A eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

B eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

15

b den Wert 0 oder 1,

Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen

20

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine Phenyl-Gruppe,
- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatomen;
- eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

25

30

35

wobei die zuvor angeführten 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einem Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und

wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine oder zwei nicht benachbarte -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch eine -CO-, -C(=CH₂)-, -(SO)- oder -(SO₂)-Gruppe ersetzt sein können, und

wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, N-(C₁₋₄-alkyl)-imino-, Methylen-, C₁₋₄-Alkyl-methylen- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können,

R⁴ eine der für R¹⁷ angegebenen Bedeutungen, C₃₋₆-Alkenyl oder C₃₋₆-Alkynyl,

R^{5a}, R^{5b} unabhängig voneinander H, C₁₋₃-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, CF₃, F oder Cl, wobei R^{5a} und R^{5b} in der Bedeutung Alkyl derart miteinander verbunden sein können, dass zusammen mit dem C-Atom, an das R^{5a} und R^{5b} gebunden sind, eine C₃₋₇-Cycloalkyl-Gruppe gebildet wird,

R^{7a}, R^{7c} unabhängig voneinander H, F, Cl, C₁₋₄-Alkyl oder CF₃,

R^{7b}, R^{7d} unabhängig voneinander H, F, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl oder CF₃,

wobei R^{7a} und R^{7b} in der Bedeutung Alkyl derart miteinander verbunden sein können, dass zusammen mit dem C-Atom, an das R^{7a} und R^{7b} gebunden sind, eine C₃₋₇-Cycloalkyl-Gruppe gebildet wird, und/oder

wobei R^{7c} und R^{7d} in der Bedeutung Alkyl derart miteinander verbunden sein können, dass zusammen mit dem C-Atom, an das R^{7c} und R^{7d} gebunden sind, eine C₃₋₇-Cycloalkyl-Gruppe gebildet wird, oder

wobei R^{7b} und R^{7d} in der Bedeutung Alkyl derart miteinander verbunden sein können, dass zusammen mit den beiden C-Atomen, an die R^{7b} und R^{7d} gebunden sind, eine C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe gebildet wird;

5

R^{10} Hydroxy, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, (C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl, Amino, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{1-3} -alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkoxy-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkoxy-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkoxy- oder Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{1-3} -alkoxy-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl- oder Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-carbonyl-,

10

15

R^{11} C_{1-3} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkynyl, R^{15} -O-, R^{15} -O- C_{1-3} -alkyl-, R^{15} -O-CO-, R^{15} -CO-O-, Cyano, $R^{16}R^{17}N$ -, $R^{18}R^{19}N$ -CO- oder Cy-,

R^{13} eine der für R^{17} angegebenen Bedeutungen,

20

R^{14} Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkynyl, R^{15} -O-, R^{15} -O-CO-, R^{15} -CO-, R^{15} -CO-O-, $R^{16}R^{17}N$ -, $R^{18}R^{19}N$ -CO-, R^{15} -O- C_{1-3} -alkyl, R^{15} -O-CO- C_{1-3} -alkyl, R^{15} -O-CO-NH-, R^{15} -SO₂-NH-, R^{15} -O-CO-NH- C_{1-3} -alkyl-, R^{15} -SO₂-NH- C_{1-3} -alkyl-, R^{15} -CO- C_{1-3} -alkyl-, R^{15} -CO-O- C_{1-3} -alkyl-, $R^{16}R^{17}N$ - C_{1-3} -alkyl-, $R^{18}R^{19}N$ -CO- C_{1-3} -alkyl- oder Cy- C_{1-3} -alkyl-,

25

R^{15} H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, Pyridinyl oder Pyridinyl- C_{1-3} -alkyl-,

30

R^{16} H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{4-7} -Cycloalkenyl, C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl-, Hydroxy- C_{2-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy- C_{2-3} -alkyl-, Amino- C_{2-6} -alkyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{2-6} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{2-6} -alkyl- oder Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-6} -alkyl-,

35

R^{17} eine der für R^{16} angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, Pyridinyl, Dioxolan-2-yl, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-4} -Alkylcarbonylamino- C_{2-3} -alkyl-,

N-(C₁₋₄-Alkylcarbonyl)-N-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl oder N-(C₁₋₄-Alkylsulfonyl)-N-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl-,

5 R¹⁸, R¹⁹ unabhängig voneinander H oder C₁₋₆-Alkyl,

R²⁰ Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₄-alkyl, R²²-C₁₋₃-alkyl oder eine der für R²² angegebenen Bedeutungen,

10

R²¹ C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy-C₂₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₆-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₆-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₆-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl oder C₁₋₄-Alkylsulfonyl,

15

R²² Phenyl-C₁₋₃-alkoxy, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkoxy-, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Carboxy, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-carbonyl, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-aminocarbonyl, Phenyl-amino-carbonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfinyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino-, Amino-, C₁₋₄-alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-amino-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Acetyl-amino-, Propionyl-amino-, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)-carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)-carbonyl, (1-Piperidinyl)-carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)-carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)-carbonyl, Aminocarbonylamino- oder C₁₋₄-Alkylaminocarbonylamino-,

20

25

30

35

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in insbesondere X, R¹ bis R⁴, R¹⁰ bis R²², jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetyl-amino-,

Aminocarbonyl-, Cyano, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- und Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- aufweisen können und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

5 das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann, bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

10

2. β -Ketoamid-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R¹, R² unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₅-Alkenyl, C₃₋₅-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, (Hydroxy-C₃₋₇-cycloalkyl)-C₁₋₃-alkyl-, Hydroxy-C₂₋₄-alkyl-, NC-C₂₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₄-alkyl-, Hydroxy-C₁₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₄-alkyl-, Carboxyl-C₁₋₄-alkyl-, Amino-C₂₋₄-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₄-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₄-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-, Pyrrolidin-3-yl, N-(C₁₋₄-alkyl)-pyrrolidinyl, Pyrrolidinyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-pyrrolidinyl-C₁₋₃-alkyl, Piperidin-3-yl oder -4-yl, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidin-3-yl oder -4-yl, Piperidinyl-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-piperidinyl-C₁₋₃-alkyl-, Tetrahydropyran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Tetrahydropyranyl-C₁₋₃-alkyl, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydrofuranyl-C₁₋₃-alkyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridyl oder Pyridyl-C₁₋₃-alkyl-, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome, insbesondere ein C-Atom, unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können, und wobei der Phenyl- oder Pyridylrest ein- oder mehrfach mit dem in Anspruch 1 definierten Rest R²⁰ und/oder einfach mit Nitro substituiert sein kann.

25

- 30 3. β -Ketoamid-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ und R² derart eine Alkylen-Brücke gemäß Anspruch 1 bilden, dass R¹R²N- eine Gruppe ausgewählt aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R¹³ substituiert ist, Piperidin-4-on, Morpholin und Thiomorpholin bildet,

35

wobei gemäß Anspruch 1 ein- oder mehrere H-Atome durch R¹⁴ ersetzt sein

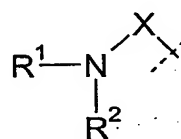
können, und/ oder wobei die Alkylenbrücke in der in Anspruch 1 angegebenen Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein kann,

5

wobei R^{13} , R^{14} und Cy die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen:

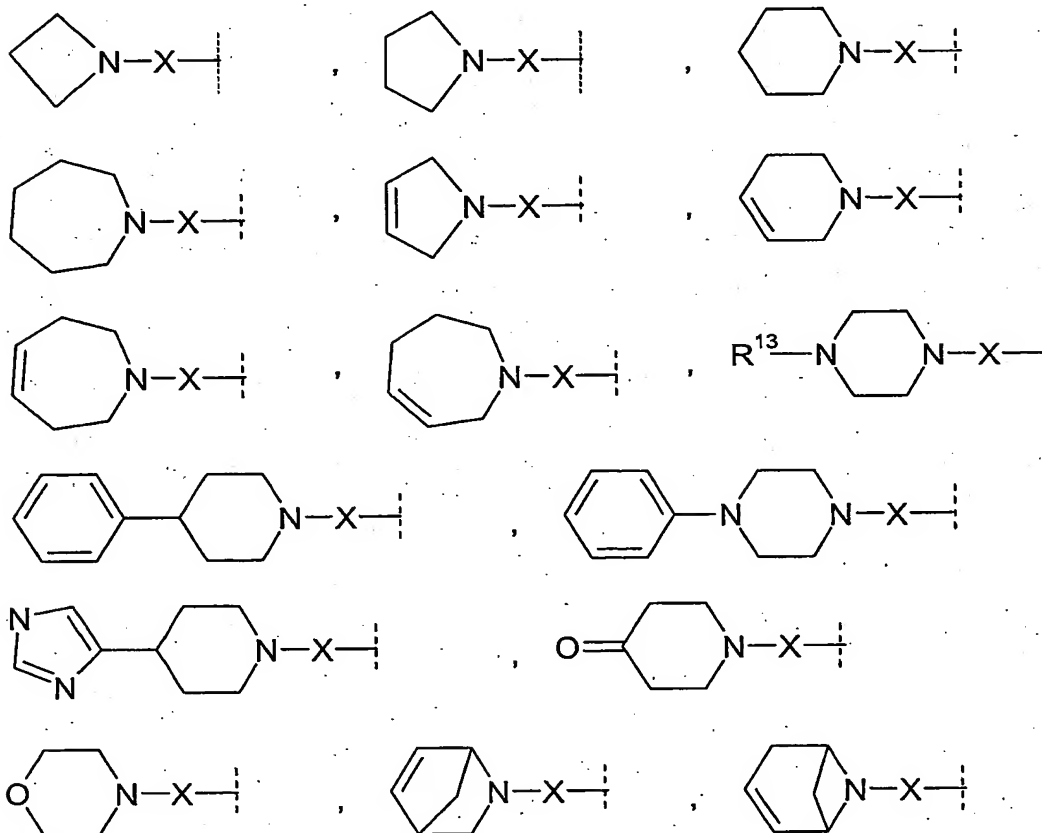
4. β -Ketoamid-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch

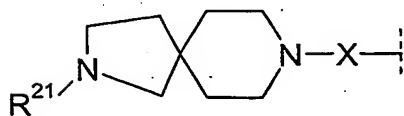
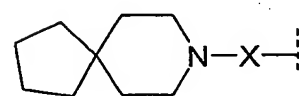
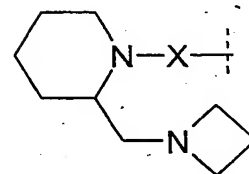
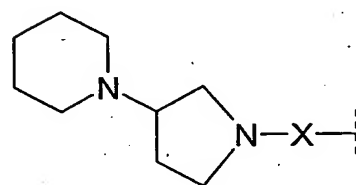
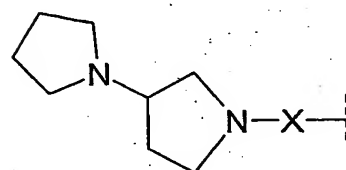
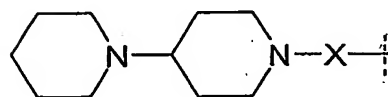
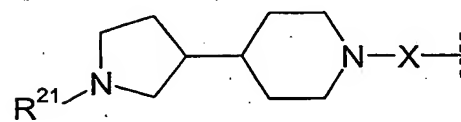
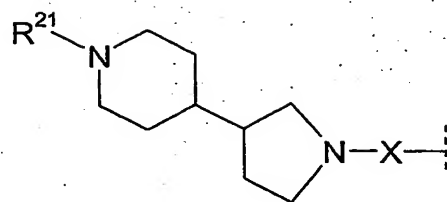
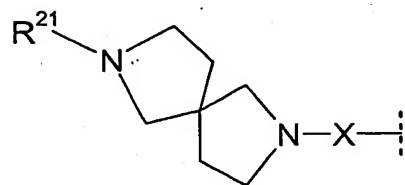
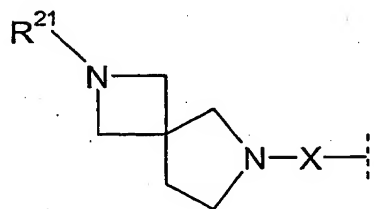
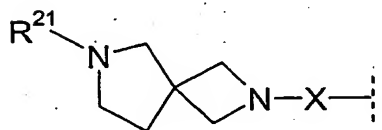
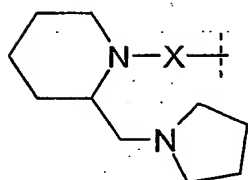
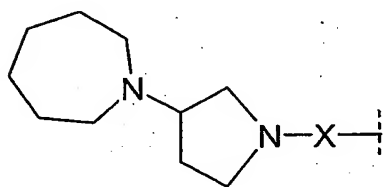
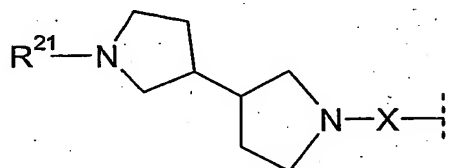
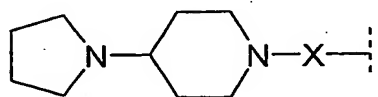
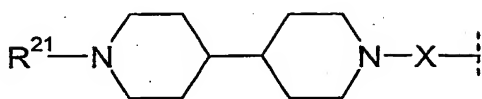
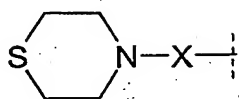
gekennzeichnet, dass die Gruppe



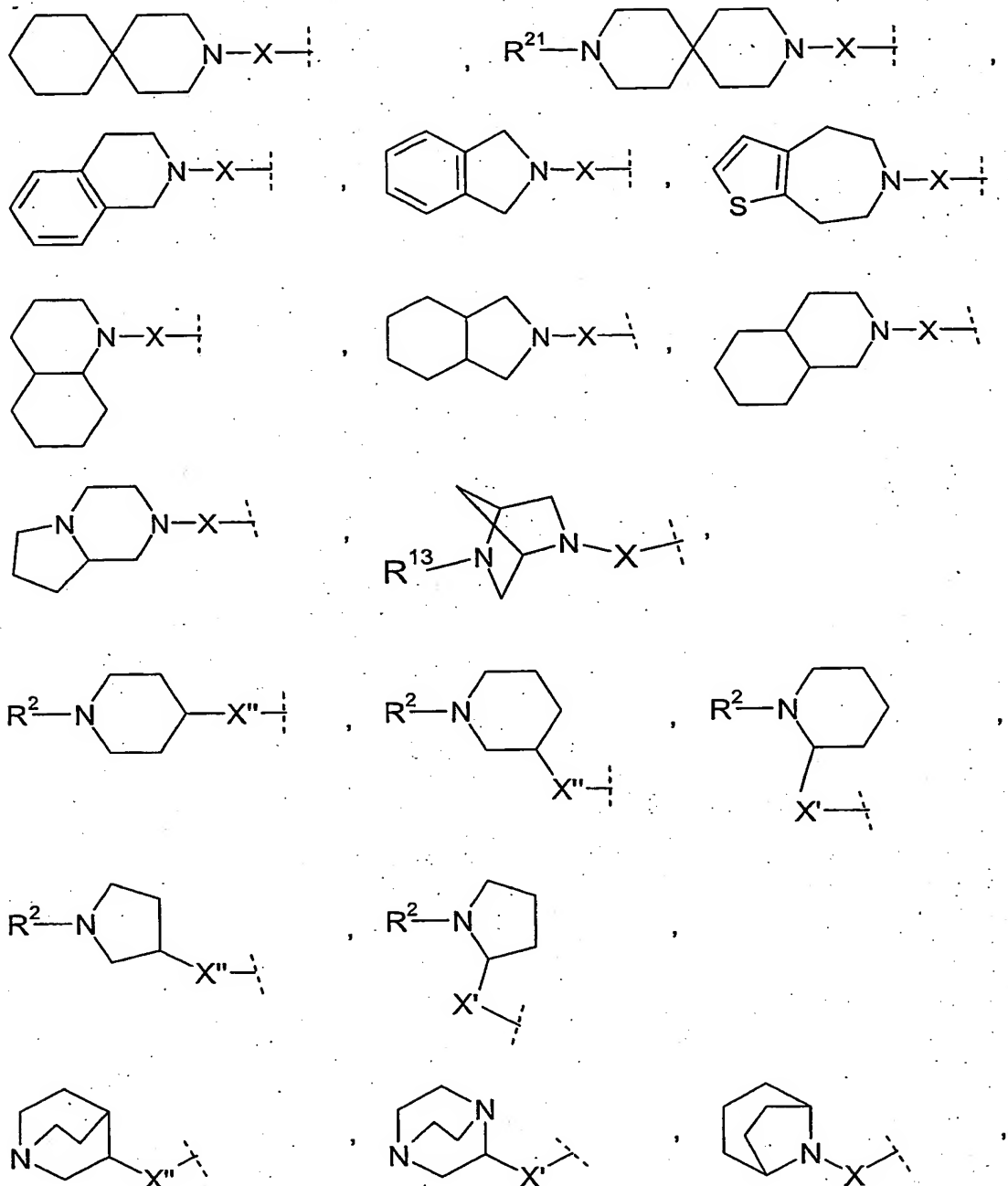
10

eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln besitzt





117



worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus durch R^{14} ersetzt sein können und der mit dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann und

X', X'' unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder C₁₋₃-Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X' bzw. X'' verbunden ist, auch -C₁₋₃-Alkylen-O-, -C₁₋₃-Alkylen-NH- oder -C₁₋₃-Alkylen-N(C₁₋₃-alkyl)-, und

5 X'' zusätzlich auch -O-C₁₋₃-Alkylen, -NH-C₁₋₃-Alkylen oder -N(C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X'' verbunden ist, auch -NH-, -N(C₁₋₃-alkyl)- oder -O- bedeutet,

10

wobei in den zuvor für X', X'' genannten Bedeutungen jeweils ein C-Atom mit R¹⁰, vorzugsweise mit einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- und/oder C₁₋₄-Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkinyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₄₋₇-Cycloalkenyl und C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl- substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

15

20

wobei in X', X'' unabhängig voneinander jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

25

worin R², R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R²⁰, R²¹ und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

30

5. β-Ketoamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass X eine unverzweigte C₁₋₄-Alkylen-Brücke und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch -CH₂-CH=CH-, -CH₂-C≡C-, C₂₋₄-Alkylenoxy oder C₂₋₄-Alkylen-NR⁴- bedeutet,

35

wobei die Brücke X mit R¹ unter Einschluss des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und wobei

die Brücke X zusätzlich auch mit R^2 unter Einschluss des mit R^2 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei in X ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{4-7} -Cycloalkenyl und C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl- substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

worin R^1 , R^2 , R^4 und R^{10} wie in Anspruch 1 definiert sind.

6. β -Ketoamid-Verbindungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass X -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH=CH-CH₂- und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch -CH₂-CH=CH-, -CH₂-C \equiv C-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-NR⁴- oder -CH₂-CH₂-CH₂-NR⁴- bedeutet,

wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei in X ein C-Atom mit R^{10} , vorzugsweise einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/oder C_{1-4} -Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-4} -Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkyl-Reste unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert

sein können und

worin R^1 , R^4 und R^{10} eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt.

5

7. β -Ketoamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Chinoliny, Dihydrochinoliny, Tetrahydrochinoliny, Isochinoliny, Dihydroisochinoliny, Tetrahydro-isochinoliny und Benzoxazoliny,

10

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können,

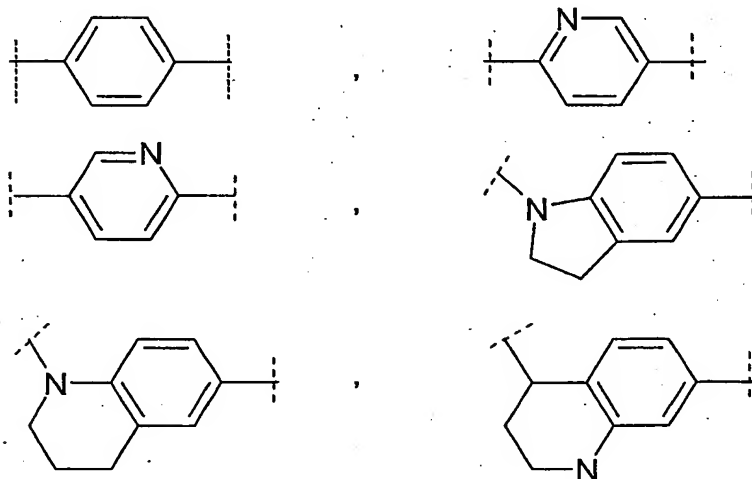
15

wobei R^1 mit Y und/oder X mit Y wie in Anspruch 1 angegeben verbunden sein können, und

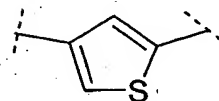
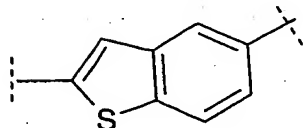
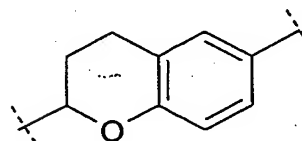
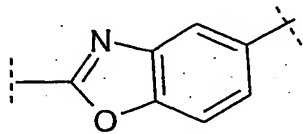
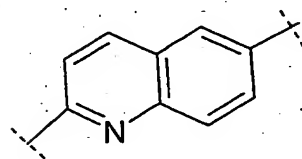
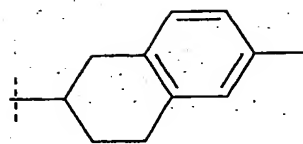
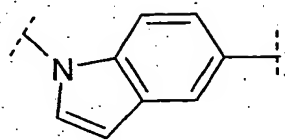
X, R^1 , R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

20

8. β -Ketoamid-Verbindungen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen



121



wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können, worin R^{20} und R^{21} wie in Anspruch 1 definiert sind.

9. β -Ketoamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe A Phenyl, Pyridyl oder Naphthyl bedeutet,

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können, und

R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

10. β -Ketoamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass b den Wert 0 besitzt.

11. β -Ketoamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass b den Wert 1 besitzt und B eine Bedeutung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Furanyl, Thienyl und Pyridyl besitzt,

5

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können, und

10

R^{20} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist.

12. β -Ketoamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Einfachbindung oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ bedeutet.

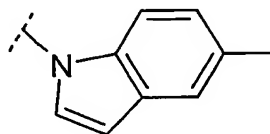
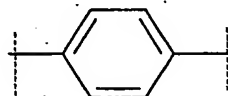
15

13. β -Ketoamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R^3 H oder Methyl bedeutet.

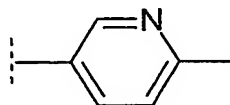
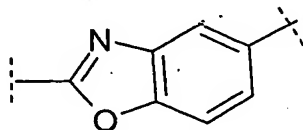
20

14. β -Ketoamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

Y



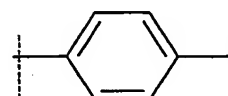
oder



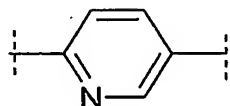
bedeutet,

25

A



oder



bedeutet.

B Phenyl bedeutet,

wobei die vorstehend zu Y, A und B aufgeführten cyclischen Gruppen unabhängig voneinander ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit gleichen oder verschiedenen R^{20} substituiert sein können, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und

b den Wert 0 oder 1 besitzt.

15. β -Ketoamid-Verbindungen nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1, R^2 wie in Anspruch 2 oder 3 definiert sind,

X wie in Anspruch 5 definiert ist.

16. β -Ketoamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

R^{20} Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, C_{2-4} -Alkynyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Hydroxy- C_{1-4} -alkyl, R^{22} - C_{1-3} -alkyl bedeutet oder eine der für R^{22} angegebenen Bedeutungen aufweist, und

R^{22} C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, Carboxy, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminocarbonyl, C_{1-4} -Alkyl-sulfonyl, C_{1-4} -Alkyl-sulfinyl, C_{1-4} -Alkyl-sulfonylamino-, Amino-, C_{1-4} -alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl-amino-, Hydroxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl, Aminocarbonylamino- oder C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl-amino- bedeutet,

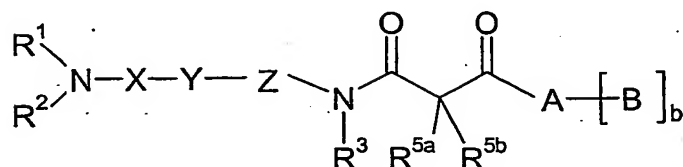
wobei in den für R^{20} und R^{22} angegebenen Bedeutungen jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

17. Physiologisch verträgliche Salze der β -Ketoamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16.
- 5 18. Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine β -Ketoamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 17 neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.
- 10 19. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine β -Ketoamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 17 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
- 15 20. Verwendung mindestens einer β -Ketoamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 17 zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.
- 20 21. Verwendung mindestens einer β -Ketoamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 17 zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers.
- 25 22. Verwendung mindestens einer β -Ketoamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität.
- 30 23. Verwendung mindestens einer β -Ketoamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.
- 35

24. Verwendung mindestens einer β -Ketoamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.
25. Verwendung mindestens einer β -Ketoamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Adipositas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.
26. Verwendung mindestens einer β -Ketoamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligner Mastocytose, systemischer Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist.
27. Verwendung mindestens einer β -Ketoamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, geeignet ist.

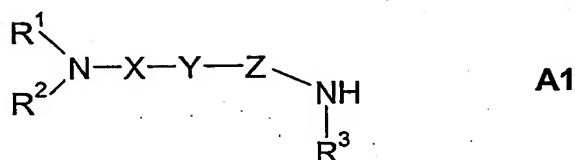
28. Verwendung mindestens einer β -Ketoamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Abhängigkeiten und/oder Entzugssymptomen geeignet ist.
29. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung oder eines Arzneimittels gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 18 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine β -Ketoamid-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 17 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
30. Arzneimittel, enthaltend
- einen ersten Wirkstoff, der aus den β -Ketoamid-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 17 ausgewählt ist sowie
- einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Dyslipidemia oder Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen,
- neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

31. Verfahren zur Herstellung von β -Ketoamid-Verbindungen der Formel I



5 wobei A, B, b, X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} und R^{5b} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

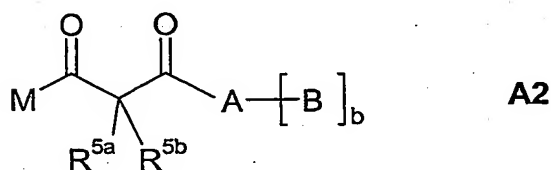
bei dem eine Amin-Verbindung der Formel A1



10

wobei X, Y, Z, R^1 , R^2 und R^3 die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit einer Carbonsäure-Verbindung oder einem Carbonsäurederivat der Formel A2



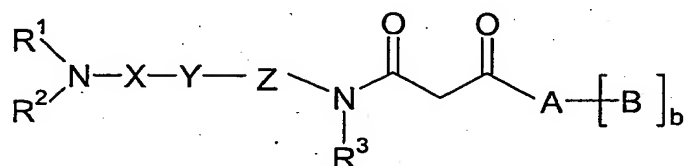
15

wobei A, B, b, R^{5a} und R^{5b} die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen,
und der Rest M OH, Cl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkylthio oder C_{1-6} -Alkyl-COO- bedeutet,

20

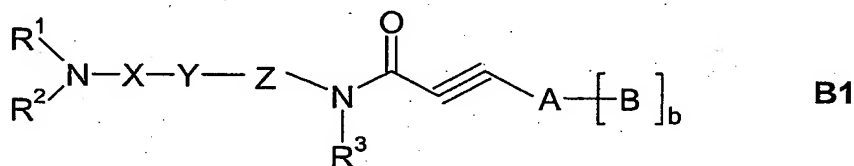
in Gegenwart mindestens einer Base in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch umgesetzt wird.

32. Verfahren zur Herstellung von β -Ketoamid-Verbindungen der Formel I



5 wobei A, B, b, X, Y, Z, R^1 , R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

bei dem eine Propinsäureamid-Verbindung der Formel B1



10

wobei A, B, b, X, Y, Z, R^1 , R^2 und R^3 die zuvor angegebenen Bedeutungen aufweisen,

15

durch Zugabe einer Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und gegebenenfalls in Gegenwart eines aktivierenden Nucleophils hydrolysiert wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/002132

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D295/088 C07C235/80 C07C211/46 C07D211/48 C07D211/58
C07D209/40 C07D263/56 C07D211/52 A61K31/4465 A61K31/16
A61K31/4468 A61K31/404 A61K31/4184

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CASREACT 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; PENNINI, R. ET AL: "Condensation of n-alkyl-o-phenylenediamine with ethyl benzoylacetate" XP002334423 retrieved from STN Database accession no. 84:135612 abstract & FARMACO, EDIZIONE SCIENTIFICA, vol. 31, no. 2, 1976, pages 120-125,	1,2,5-7, 9,10,12, 13,15, 16,31
A	WO 01/21577 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD; KATO, KANEYOSHI; TERAUCHI, JUN; MORI,) 29 March 2001 (2001-03-29). cited in the application page 1, line 5 - line 8; claims; examples -/-	1-32



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 July 2005

Date of mailing of the international search report

28/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seufert, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/002132

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 285 651 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD; TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 26 February 2003 (2003-02-26) cited in the application page 2, line 5 - line 6; claim; examples -----	1-32
A	WO 03/033476 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC; CARPENTER, ANDREW, J; COOPER, JOEL, P; HANDLON) 24 April 2003 (2003-04-24) page 1, line 1 - line 4; claims; examples -----	1-32
A	WO 02/10146 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C; JOHNSON, CHRISTOPHER, NORBERT; JONES, MARTIN) 7 February 2002 (2002-02-07) claims; examples -----	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2005/002132

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Continuation of Box II

Although claims 20 and 21 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/002132

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0121577	A	29-03-2001	AU 7315700 A	24-04-2001
			CA 2386474 A1	29-03-2001
			EP 1218336 A2	03-07-2002
			WO 0121577 A2	29-03-2001
			JP 2002003370 A	09-01-2002
EP 1285651	A	26-02-2003	AU 5259601 A	12-11-2001
			CA 2407149 A1	08-11-2001
			EP 1285651 A1	26-02-2003
			US 2004077628 A1	22-04-2004
			WO 0182925 A1	08-11-2001
			JP 2002241274 A	28-08-2002
WO 03033476	A	24-04-2003	BR 0213040 A	05-10-2004
			BR 0213242 A	28-09-2004
			CA 2463508 A1	24-04-2003
			CA 2463509 A1	24-04-2003
			CN 1571774 A	26-01-2005
			CN 1596247 A	16-03-2005
			CZ 20040498 A3	14-07-2004
			CZ 20040499 A3	18-08-2004
			EP 1442025 A1	04-08-2004
			EP 1436267 A1	14-07-2004
			HU 0402335 A2	28-02-2005
			HU 0402346 A2	28-02-2005
			JP 2005510487 T	21-04-2005
			JP 2005508966 T	07-04-2005
			MX PA04003532 A	22-07-2004
			MX PA04003534 A	22-07-2004
			NZ 531911 A	26-11-2004
			WO 03033476 A1	24-04-2003
			WO 03033480 A1	24-04-2003
			US 2005059651 A1	17-03-2005
			US 2004220404 A1	04-11-2004
WO 0210146	A	07-02-2002	AU 7850801 A	13-02-2002
			BG 107510 A	30-09-2003
			BR 0112856 A	01-07-2003
			CA 2417638 A1	07-02-2002
			CN 1444573 A	24-09-2003
			CZ 20030297 A3	14-05-2003
			WO 0210146 A1	07-02-2002
			EP 1305304 A1	02-05-2003
			HU 0302966 A2	29-12-2003
			JP 2004505070 T	19-02-2004
			MA 25829 A1	01-07-2003
			MX PA03000923 A	09-06-2003
			NO 20030471 A	28-03-2003
			PL 365183 A1	27-12-2004
			SK 1142003 A3	03-06-2003
			US 2004063686 A1	01-04-2004
			ZA 200300262 A	13-04-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/002132

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D295/088 C07C235/80 C07C211/46 C07D211/48 C07D211/58
C07D209/40 C07D263/56 C07D211/52 A61K31/4465 A61K31/16
A61K31/4468 A61K31/404 A61K31/4184

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CASREACT 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; PENNINI, R. ET AL: "Condensation of n-alkyl-o-phenylenediamine with ethyl benzoylacetate" XP002334423 gefunden im STN Database accession no. 84:135612 Zusammenfassung & FARMACO, EDIZIONE SCIENTIFICA, Bd. 31, Nr. 2, 1976, Seiten 120-125,</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	<p>1,2,5-7, 9,10,12, 13,15, 16,31</p>



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Juli 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/07/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Seufert, 6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/002132

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01/21577 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD; KATO, KANEYOSHI; TERAUCHI, JUN; MORI,) 29. März 2001 (2001-03-29) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 5 - Zeile 8; Ansprüche; Beispiele	1-32
A	EP 1 285 651 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD; TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 26. Februar 2003 (2003-02-26) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 5 - Zeile 6; Anspruch; Beispiele	1-32
A	WO 03/033476 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC; CARPENTER, ANDREW, J; COOPER, JOEL, P; HANDLON) 24. April 2003 (2003-04-24) Seite 1, Zeile 1 - Zeile 4; Ansprüche; Beispiele	1-32
A	WO 02/10146 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C; JOHNSON, CHRISTOPHER, NORBERT; JONES, MARTIN) 7. Februar 2002 (2002-02-07) Ansprüche; Beispiele	1-32

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/002132

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 20 und 21 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/002132

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0121577 A	29-03-2001	AU 7315700 A	24-04-2001
		CA 2386474 A1	29-03-2001
		EP 1218336 A2	03-07-2002
		WO 0121577 A2	29-03-2001
		JP 2002003370 A	09-01-2002
EP 1285651 A	26-02-2003	AU 5259601 A	12-11-2001
		CA 2407149 A1	08-11-2001
		EP 1285651 A1	26-02-2003
		US 2004077628 A1	22-04-2004
		WO 0182925 A1	08-11-2001
WO 03033476 A	24-04-2003	JP 2002241274 A	28-08-2002
		BR 0213040 A	05-10-2004
		BR 0213242 A	28-09-2004
		CA 2463508 A1	24-04-2003
		CA 2463509 A1	24-04-2003
		CN 1571774 A	26-01-2005
		CN 1596247 A	16-03-2005
		CZ 20040498 A3	14-07-2004
		CZ 20040499 A3	18-08-2004
		EP 1442025 A1	04-08-2004
		EP 1436267 A1	14-07-2004
		HU 0402335 A2	28-02-2005
		HU 0402346 A2	28-02-2005
		JP 2005510487 T	21-04-2005
		JP 2005508966 T	07-04-2005
		MX PA04003532 A	22-07-2004
		MX PA04003534 A	22-07-2004
		NZ 531911 A	26-11-2004
		WO 03033476 A1	24-04-2003
		WO 03033480 A1	24-04-2003
WO 0210146 A	07-02-2002	US 2005059651 A1	17-03-2005
		US 2004220404 A1	04-11-2004
		AU 7850801 A	13-02-2002
		BG 107510 A	30-09-2003
		BR 0112856 A	01-07-2003
		CA 2417638 A1	07-02-2002
		CN 1444573 A	24-09-2003
		CZ 20030297 A3	14-05-2003
		WO 0210146 A1	07-02-2002
		EP 1305304 A1	02-05-2003
		HU 0302966 A2	29-12-2003
		JP 2004505070 T	19-02-2004
		MA 25829 A1	01-07-2003
		MX PA03000923 A	09-06-2003
		NO 20030471 A	28-03-2003
		PL 365183 A1	27-12-2004
		SK 1142003 A3	03-06-2003
		US 2004063686 A1	01-04-2004
		ZA 200300262 A	13-04-2004